

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАТИЛО

Юрий Юрьевич

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ОСТЕОМИЕЛИТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ
(экспериментальное исследование)

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Е.В. ЩЕТИНИН;

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор С.В.СИРАК

Ставрополь 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОРРЕКЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ (обзор литературы)	14
1.1. Хронический остеомиелит челюстных костей как воспалительный процесс бактериальной этиологии	14
1.2. Роль моноцитов и нейтрофилов в течении бактериального воспаления	22
1.3. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на некоторые биохимические и морфометрические показатели при лечении хронического остеомиелита	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Общая характеристика проведенных исследований	31
2.2. Материал и методы микробиологической части работы	33
2.3. Материал и методы экспериментальной части исследования (экспериментальное моделирование)	36
2.4. Материал и методы клинической части исследования	44
2.5. Материал и методы рентгенографических исследований	46
2.6. Методы статистической обработки данных	46
ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ИЗМЕНЕНИЙ MORFOMETRICHESKIH ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА	47
3.1. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите	47
3.2. Морфологическая оценка эффективности использования полупроводникового лазера инфракрасного диапазона	51
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОГО СПЕКТРА И ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ	65
4.1. Исследование микробного спектра микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей	65
4.2. Определение антикомплементарной активности микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей	71
4.3. Определение антилизосимной активности микроорганизмов,	76

выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей	
4.4. Определение антииммуноглобулиновой активности выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей	79
ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ	83
5.1. Результаты определения иммунных нарушений при хроническом остеомиелите челюстных костей	83
5.2. Результаты определения состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом остеомиелите челюстных костей	87
5.3. Результаты определения состояния системы эйкозаноидов при хроническом остеомиелите челюстных костей	89
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ И СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ	92
6.1. Результаты определения влияния микроорганизмов на фагоцитоз моноцитов и нейтрофилов при хроническом остеомиелите челюстных костей	92
6.2. Результаты определения влияния микроорганизмов на секреторную активность моноцитов и нейтрофилов при хроническом остеомиелите челюстных костей	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЯ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По принятым сегодня в современной науке представлениям воспаление представляет собой совокупность генетически детерминированных реакций, направленных на фиксацию, уничтожение вызвавшего его флагогенного фактора, изоляцию участка повреждения от окружающей ткани, удаление чужеродных продуктов, разрушенных клеток, восстановление целостности ткани и её функций [А.Д.Адо, 2000; В.В.Чернышев, 2012]. Кроме местных изменений, при воспалении включаются и общие реакции организма, опосредуемые нервной, эндокринной, иммунной и другими управляющими системами, что обеспечивает интегрирование различных компонентов воспаления и определяет зависимость его течения от свойств организма, его реактивности и резистентности. Течение воспаления и его исход зависят не только от свойств организма, его реактивности, состояния его систем регуляции, но и от свойств флогогенного фактора [С.С.Бацков, 2003; П.Ф.Литвицкий, 2015]. Именно последнее обстоятельство зачастую является специфической предпосылкой хронизации процесса, определяя невозможность завершения острого воспаления регенерацией. При действии некоторых флогогенных факторов, как экзо-, так и эндогенных, при определённом состоянии реактивности изначально формируется хронический, вяло протекающий процесс, поскольку пролиферация и регенерация являются важными механизмами ограничения и изоляции очага воспаления и его устранения. Усиленная регенерация иммунцитов и мезенхимальных клеток является обязательным компонентом, в частности, перехода острого альтеративно-экссудативного воспаления в хроническую продуктивную его форму или возникновения хронического продуктивного процесса [А.Н.Маянский, 2009; М.С.Ломакин, 2011; В.Н.Сахаров, 2015].

Патофизиологические механизмы хронизации воспаления при всех его вариантах в полной мере изучены недостаточно, что связано с многообразием условий, модифицирующих процессы альтерации, экссудации, миграции

форменных элементов и пролиферации. К факторам, как препятствующим, так и способствующим затягиванию воспалительного процесса относят травму тканей, например, костными обломками в ране, секвестрацию, нарастающее отложение солей, характер микробиоты [Е.М.Данилина, 2003; Д.Н.Маянский, 2011]. К регионарным факторам, поддерживающим воспаление, следует отнести расстройство лимфо- и кровообращения, нарушение иннервации различного происхождения и др. [Г.Н.Акжигитов, 2008; С.И.Бидненко, 2014; A.Norrly-Jeglund, 2006].

Важная роль в хронизации воспаления принадлежит общим нарушениям неспецифических и специфических механизмов иммунитета, например, недостаточности фагоцитоза и так называемым изолированным формам иммунодефицитных состояний [Л.В.Ковальчук, 2009; А.Н.Маянский, 2009; А.В.Бускина, 2011]. Чаще иммунодефицитные состояния приводят к нарушению изоляции воспалительного очага и снижению эффективности системного ответа. Хронизации воспаления также способствуют общее истощение организма, авитаминозы, анемии, недостаточность кровообращения, белковое голодание, сахарный диабет, реализующие, в большей или меньшей степени, своё действие через недостаточность механизмов иммунной защиты [Ю.И.Зимин, 2003; А.Л.Бурмистрова, 2007; И.А.Волчегорский, 2007; С.П.Глянцев, 2007].

Степень разработанности темы исследования. Развитие любого патофизиологического процесса, в том числе и хронического остеомиелита, невозможно рассматривать, не имея представления о механизмах, обеспечивающих общую резистентность организма [Г.Н.Акжигитов, 2008; Т.Kaliske, 2004]. Так, даже условно-патогенные бактерии, которые обычно не проявляют своих патогенных свойств, при изменении реактивности организма человека или животного, способны вызывать тот или иной гнойно-воспалительный процесс, в том числе и в костной ткани [О.В.Бухарин, 2009; A.J.L.Weersink, 2003]. Практически в 100 % случаев этиологическими агентами остеомиелита являются облигатно анаэробные бактерии, по отношению к

которым не развивается в полной мере гуморальный иммунитет [Т.Г.Робустова, 2006], в ассоциации с факультативно анаэробными возбудителями. Является доказанным тот факт, что облигатно анаэробные бактерии могут потенцировать патогенное действие других микроорганизмов, находящихся в очаге воспаления [Л.М.Пинчук, 2012; Н.Celik, 2013]. В основе такого синергизма лежат различные факторы: адсорбция кислорода аэробными микроорганизмами, способность анаэробов угнетать фагоцитоз аэробных бактерий, способность некоторых аэробов продуцировать факторы инвазивности, облегчающие внедрение анаэробных микроорганизмов (которые сами по себе также обладают такими факторами) [И.С.Гайдаш, 2010; Y.N.Ap, 2006; R.A.Brady, 2008].

С другой стороны, одним из основных механизмов защиты организма от инвазии чужеродных веществ является фагоцитоз. Развитие воспалительного процесса во многом зависит от состояния фагоцитарной системы, способности фагоцитов захватывать и переваривать микроорганизмы [П.Ф.Литвицкий, 2006; И.И.Долгушин, 2009]. Хронический остеомиелит челюстных костей (ХОЧК), так сочетание травмы, стресса и микробной контаминации, рассматривают в качестве заболевания с дисфункцией иммунологической реактивности [В.В.Базарный, 1999; А.В.Зеленко, 2008]. С точки зрения патологической физиологии, остеомиелит является воспалительным процессом с преобладающим альтеративным компонентом [С.В.Грачев, 2010; О.П.Живцов, 2015].

Фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов при хроническом травматическом остеомиелите бактериальной этиологии в большинстве случаев снижена, что обусловлено, по мнению ряда авторов, токсическим или антифагоцитарным действием внеклеточных и соматических антигенных бактериальных субстанций по отношению к фагоцитам и вспомогательным клеткам [Е.Г.Кирдей, 2006; А.М.Магомедов, 2009].

Бактерии фагоцитируются нейтрофилами, моноцитами и макрофагами [Д.А.Плиско, 2016; P.S.McCloskey, 2010]. Для эффективной инактивации

патогена внутри фагоцитов необходима их стимуляция в процессе фагоцитоза внеклеточными иммуноглобулинами и компонентами комплемента путем взаимодействия с соответствующими поверхностными рецепторами [Р.М.Хаитов, 2005; A.C.Allison, 2014]. Несомненно, что недостаточность системы фагоцитоза, а также наличие у бактерий антикомплементарной (АКА), антилизоцимной (АЛА) и антииммуноглобулиновой (АИА) активности, позволяющей патогенам персистировать внутри фагоцитов, способствуют развитию гнойно-воспалительных заболеваний [А.В.Каплан, 2005; A.L.Cheung, 2011].

Известно, что патогенные микроорганизмы в ходе эволюции выработали специальную систему приспособлений для преодоления фагоцитарного барьера, включая пептидогликан и липополисахарид, входящие в состав клеточной стенки возбудителей хронического остеомиелита [Р.К.Peterson, 2008].

Массивная альтерация флогогенными раздражителями микробного происхождения способствует повышению уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ), усилению продукции некоторых медиаторов клеточного происхождения, являющихся предпусковым механизмом возникновения локальных очагов воспаления, и появления симптомов системного сопровождения, включая интоксикацию и лихорадку [Ч.А.Али-Заде, 2013; И.И.Долгушин, 2008; Н.Baumann, 2004]. Продукты ПОЛ регулируют пролиферативные и трофические процессы тканей организма человека, в том числе костной, в физиологических и патологических условиях. ПОЛ в клетках ведёт к повреждению тканей на молекулярном и клеточном уровнях, и одновременно является способом репарации фосфолипидных компонентов биологических мембран, участвуя, таким образом, в разработке и обновлении мембранных фосфолипидов [С.А.Кетлинский, 2005, 2009]. Нормальный уровень ПОЛ поддерживается благодаря равновесию про- и антиоксидантной систем.

В доступной литературе нами не были найдены данные, свидетельствующие о комплексном изучении всех звеньев этиологии, патогенеза и иммунной резистентности при хроническом остеомиелите челюстных костей, в том числе персистентных характеристик бактерий и их влияния на иммунный статус и метаболические показатели.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей.

Задачи исследования:

1. Разработать патофизиологическую модель хронического остеомиелита челюстных костей.

2. На разработанной модели оценить характер морфометрических изменений при воздействии импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона.

3. Разработать модель неосложненного перелома нижней челюсти и травматического остеомиелита, оценить влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы.

4. Исследовать видовой состав возбудителей хронического остеомиелита челюстных костей и установить их антикомплементарную, антилизоцимную и антииммуноглобулиновую активность.

5. Оценить роль изменений иммунологической реактивности и метаболических показателей в патогенезе хронического остеомиелита челюстных костей.

6. Оценить способность к фагоцитозу у нейтрофилов и моноцитов периферической крови *in vitro* по отношению к возбудителям остеомиелита у здоровых лиц и больных хроническим остеомиелитом челюстных костей.

Научная новизна исследования. Впервые разработана экспериментальная модель хронического остеомиелита челюстных костей на

крупных животных, доказана ее воспроизводимость, а полученные результаты морфометрических изменений при воздействии импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона (ПЛИКД) могут быть экстраполированы на клинику.

Впервые дана морфометрическая оценка влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на различные патофизиологические звенья хронического остеомиелита челюстных костей, в части изучения факторов, напрямую участвующих в регуляции роста и структурной организации костной ткани.

Впервые установлена и доказана этиологическая значимость микроорганизмов, не описанных ранее, как возбудителей хронического остеомиелита челюстных костей, установлено наличие у них антикомплементарной, антилизосимной и антииммуноглобулиновой активности. Микроорганизмы, выделяемые из очага при хроническом остеомиелите вызывают видоспецифическое изменение фагоцитарных свойств нейтрофилов и моноцитов периферической крови. Впервые установлено угнетение секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α нейтрофилами и моноцитами при хроническом остеомиелите челюстных костей по сравнению с контрольной группой.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложена новая трактовка механизмов развития и течения хронического остеомиелита челюстных костей с учетом этиологического фактора, основанная на изучении иммунновоспалительного потенциала структурных компонентов бактерий, секреторной и фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, что позволяет рекомендовать разные схемы лечения с применением иммуномодулирующих средств в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

Установлено, что под влиянием излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности создаются условия для улучшения исходов репаративного остеогенеза в виде сокращения

сроков заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом.

Методология и методы исследования. Исследование выполнялось в категориальных полях патологической физиологии и стоматологии с использованием интегративного и целевого междисциплинарного подхода, опирающихся на методы научного прогнозирования и экстраполяции данных. Работа выполнена в дизайне многоцентрового исследования на экспериментальных животных по методике сравнения с формированием основных и контрольных групп, с физическим моделированием различных патологических состояний челюстных костей с прогностическим уклоном. Разработанные экспериментальные модели отвечают всем необходимым для научных исследований требованиям, включая ингерентность, простоту, адекватность моделирования и воспроизводимость. Сбор и обработка данных о результатах исследования проводились методом структуризации в соответствии с разработанным автором дизайном научной работы. Использованы экспериментальные, инструментальные, лабораторные, морфологические, гистологические, иммуногистохимические, функциональные, электронно-микроскопические, клинические и статистические методы исследования.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При травматическом остеомиелите и неосложненном переломе нижней челюсти низкоинтенсивный ПЛИКД оказывает стимулирующее влияние на активность щелочной фосфатазы кости нижней челюсти.
2. Сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных ускоряются при воздействии излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности.
3. Моноциты и нейтрофилы крови здоровых людей и больных хроническим остеомиелитом, иммунные и метаболические показатели больных

хроническим остеомиелитом, бактерии являются главными этиологическими агентами остеомиелита челюстных костей.

4. Продукция возбудителями остеомиелита факторов, инактивирующих иммунную защиту человека, оказывает прямое влияние на секреторную и фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов.

5. Активность антиоксидантной системы защиты у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей снижена пропорционально уровню общего иммунного статуса.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Уровень достоверности результатов, полученных в ходе исследования, определяется достаточным количеством клинических (n=128) и экспериментальных (n=91) наблюдений, наличием активного контроля, применением комплекса современных биохимических, гистологических и иммунологических методов, обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Научное исследование проведено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации для ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по осуществлению научных исследований и разработок, в ч.2, р.1, по теме: «Изучение механизмов регенерации при использовании новых биоинженерных конструкций на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и материалов-матрикс различного происхождения». Полученная возможность поэтапного финансирования исследования в 2015-2017 гг., позволила автору получить новые сведения о морфофункциональных и патофизиологических механизмах регенерации костной ткани челюстных костей, что позволило внедрить их в учебный и лечебный процесс.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных форумах: «Современные проблемы амбулаторной хирургической стоматологии» (г. Ростов-на-Дону, 2014 г), Всероссийском молодежном форуме

с международным участием «Неделя науки – 2015» (Ставрополь); I International Symposion «Age of Regenerative Medicine» on Proliferation and Differentiation of human ecto-mesenchymal Stem Cells from Human Palate evaluated in vitro and ex vivo (Stavropol, 11.11. 2015); II International Symposion «Age of Regenerative Medicine» on Proliferation and Differentiation of human ecto-mesenchymal Stem Cells from Human Palate evaluated in vitro and ex vivo (Stavropol, 13-18.05.2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неделя науки 2016» (Ставрополь, 18-19.11.2016).

Апробацию диссертационного исследования произвели на объединенном заседании сотрудников кафедры патологической физиологии, нормальной физиологии, стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Реализация результатов исследования. Результаты, полученные в ходе выполнения исследований, используются в работе как государственных клиник, так и учреждений частной формы собственности. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии, стоматологии, нормальной физиологии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Публикации. По тематике диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 8 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе патент на изобретение.

Личный вклад автора в исследование. Автором лично определена цель и задачи исследования, проведен тематический патентно-информационный поиск, анализ научной литературы по проблеме исследования. Под

руководством научного руководителя выполнялись экспериментальные и лабораторные исследования, патентный поиск, выполнение лечебных мероприятий. Автором диссертации самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, написаны все главы работы, сформулированы выводы и практические рекомендации. В публикациях, написанных в соавторстве, другим авторам принадлежит консультативная помощь. Вклад в проведенное исследование составляет 90%. Личный вклад автора при оформлении публикаций по теме диссертации составляет 70%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 148 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, списка литературы, содержит 12 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками и микрофотографиями. Указатель литературы содержит 184 источника, из которых 116 отечественных и 68 зарубежных авторов. Экспериментальное исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах:

- Патологической физиологии в рамках НИОКР «Индивидуальная реактивность и вариативность патологических состояний и фармакологического эффекта». Номер государственной регистрации: 01201355201;

- Стоматологии в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 0550686317.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОРРЕКЦИИ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ХРОНИЧЕСКОГО

ОСТЕОМИЕЛИТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ (обзор литературы)

1.1. Хронический остеомиелит челюстных костей как воспалительный процесс бактериальной этиологии

За остеомиелитом закрепилось представление, как о полиэтиологическом заболевании, в этиологии которого принимают участие широкий спектр гноеродных микроорганизмов [11,26,29,52]. Хроническим остеомиелитом сегодня принято считать неспецифическое поражение костной ткани, надкостницы, костного мозга и окружающих тканей гнойно-воспалительного и гнойно-некротического характера.

Воспаление челюстных костей возникает в силу ряда обстоятельств (переломы челюстей, огнестрельные ранения, осложнения дентальной имплантации), основным моментом которых является занесение в рану патогенных бактерий. Воспалительный процесс, провоцируемый механическим повреждением, создает условия для попадания в рану, в основном, условно-патогенной флоры, которая в дальнейшем и определяет формирование остеомиелитического поражения костной ткани [72,75].

По данным [107], хронический остеомиелит челюстных костей (ХОЧК) возникает в 5,3-75,4% случаях при открытых переломах (по данным [99] – в 67,6%), в 34,2-80,0% после огнестрельных ранений конечностей и в 7,6-33,2% – как следствие оперативного лечения закрытых переломов (по данным [42] – в 30,8%) и деформаций костей. Важно, что в большинстве публикаций указывается на преобладание при ХОЧК ассоциаций аэробных и анаэробных микроорганизмов в очаге поражения [15,131-133]. Указывается на поддержание хронического гнойного воспаления кости и окружающих тканей ассоциациями различных представителей как грамположительной и грамотрицательной

микрофлоры. Бактериологический мониторинг очага воспаления при ХОЧК позволил ряду авторов установить ведущую роль *S. aureus* (до 80%) длительном течении гнойного процесса. Вместе с тем, роли ассоциаций, в том числе с преобладанием грамотрицательной флоры, возрастает с увеличением длительности течения ХОЧК [131,136].

Пути попадания этиологических факторов биологической природы в рану хорошо описаны. Эндогенным (гематогенным, лимфогенным или контактным) путем обсеменяют рану микроорганизмы, определяющие микробиоту слизистых оболочек, кишечника, а также имеющих отношение к коморбидным и фоновым процессам (фарингиты, тонзиллиты, кариозные процессы). К таким бактериям относится провокатор тонзиллофарингитов *S. pyogenes*, а также некоторые энтеробактерии - *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., и некоторые виды стафилококков. Экзогенным путем в рану попадают в основном свободноживущие микроорганизмы, которые, зачастую, не имеют существенных факторов патогенности: *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, другие неферментирующие бактерии. Самая большая проблема этого пула этиологического фактора – наличие существенных условий, отягощающих течение ХОЧК, в основном в стационаре. Именно эти бактерии определяют внутрибольничные формы заболеваний [17,23,36,163].

Тем не менее, многие авторы сходятся в о мнении об ассоциативном характере этиологического фактора: часто выявляются ассоциации *Staphylococcus aureus* с неферментером *Pseudomonas aeruginosa* и/или *E. coli*. Часто в ассоциациях представлены виды рода *Proteus* [164,169]. Нередко условия, которые присутствуют в ране, могут как способствовать, так и препятствовать процессам нагноения, обеспечивая персистенцию микоорганизмов. В частности, характер раны, в которой присутствуют мёртвые, нежизнеспособные ткани, частая коморбинность пациентов с наличием сопутствующей патологии (метаболический синдром и сахарный диабет, декомпенсация сердечно-сосудистой патологии и др.), изменения со стороны иммунологического обеспечения местного восталительного процесса создают

благоприятную среду для сохранения жизнедеятельности как аэробных, так и анаэробных [174].

По результатам исследований у больных ХОЧК, микробный пейзаж раны в основном определяли стафилококки (89 % больных), причем в монокультуре (60,4%). Грамотрицательные микроорганизмы определялись не более, чем в 30% случаев: *Proteus vulgaris* - 12,8%, *Escherichia coli* - 9,8% и *Pseudomonas aeruginosa* - 7,3%. Важно, что гнойный очаг, локализующийся внутри челюстных костей, обеспечивается высокой активностью бактерий, что проявляется высокой бактериальной обсеменённостью на уровне 10^5 - 10^6 КОЕ/мл [169].

Другие авторы так же указывают на преобладающую роль *S. aureus*, в том числе в ассоциации со *S. epidermidis*, которые выделяются не менее, чем у трети всех обследованных пациентов [33,179]. *P. aeruginosa* (23%) и *P. mirabilis* (10,5%) так же часто выявляются в раневом отделяемом как в виде монокультур, так в ассоциациях включающих 2-3, а иногда и более видов. В ранние сроки при развитии ХОЧК у пациентов с обширными гнойными ранами конечностей чаще всего (в 75% случаев) выявляют *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis* [75,141]. При этом данные микроорганизмы в два раза чаще обнаруживаются в ассоциациях друг с другом или другими представителями грамотрицательной флоры. Увеличение длительности процесса влечет за собой появление в ране *S. aureus*, штаммы которого диагностируются в 12,8% случаев в виде монокультуре, а в 54,8% - в ассоциации с грамотрицательными микроорганизмами. Важно, что уровень обсемененности костной ткани в очаге поражения закономерно колеблется от 10^6 до 10^8 КОЕ/мл, что существенно увеличивает роль микробов в качестве возможных провокаторов поддержания воспалительного процесса.

Оценка микробного пейзажа мягких тканей при ХОЧК показала полное соответствие структуры выделяемой флоры таковой, выделяемой из костного сегмента [20,132]. В частности, выявлено преобладание стафилококков (60,4 *P. vulgaris* (12,8%), *E. coli* (9,8%) и *P. aeruginosa* (7,3%). Гнойный очаг,

локализующийся внутри челюстных костей, может характеризоваться повышенной бактериальной обсемененностью.

Интересен подход в виде бактериологического мониторинга в ходе лечения ХОЧК [134,143], связанная с идентификацией микробной флоры в разные сроки назначения противомикробных средств и затихания процесса в остеомиелитическом очаге. Наиболее устойчивыми оказались различные штаммы стафилококка, наиболее долго присутствовавшие в ране (до 46,9% случаев), а также в 13,2% – *Bacteroides* spp., в 11,2% - *P. aeruginosa*, в 8,6% - *Proteus* spp. и *Klesbiella* spp., в 7,4% случаев – ассоциации различных видов бактерий и в 2,4% - *E. coli*.

Анализ проведенного бактериологического мониторинга при лечении 123 больных с переломами диафизарной части длинных костей, осложнённых хроническим остеомиелитом, показал наличие ассоциаций микрофлоры в более чем половине случаев [84]. Из 321 штамма микроорганизмов, выделенных от пациентов, стафилококки составили 119 штаммов (37%), причем в 48 случаев (14,9 %) в виде монокультуры, в 71 (22,1%) – в ассоциациях с другими микроорганизмами. Кроме того, в ассоциации с другой флорой выделено 18 штаммов стрептококков (5,6%). Грамотрицательная флору оказалась представлена 41 штаммом (12,1%) *Pseudomonas aeruginosa* (8 в виде монокультуры (15,4%), 33 – в ассоциации (63,5%)). Семейство *Enterobacteriaceae* оказалось представлено 61 штаммом *Escherichia coli* (19,8%) протейями (19,8%), а также другими видами – в 47,5% случаев. Анаэробы обнаружены не более чем в 20% случаев и в 96,6% наблюдений в виде ассоциаций.

Патогенетическим фактором развития хронического остеомиелита служит некротический процесс в кости с образованием секвестра, участками деструкции и склероза костной ткани [120,159]. Остеомиелит рассматривают как заболевание с длительным воспалительным процессом, при котором практически отсутствует пролиферативный компонент.

В ряде случаев течение воспалительной реакции опосредуется через усиление продукции самих промедиаторов воспаления, которые обычно выделяются в концентрациях, близких к физиологической норме и несут ответственность за регуляцию функций организма на тканевом и клеточном уровнях [12]. По данным С.В.Татарова (2004) «...некоторые из них, такие как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, одновременно являются медиаторами клеток иммунной системы, а другие, например, активные метаболиты кислорода, обеспечивают нормальное функционирование кислородзависимой бактерицидной системы нейтрофилов. Массивное влияние флогогенных раздражителей различной этиологии вызывает усиление продукции медиаторов клеточного происхождения, которые в этом случае могут оказывать повреждающее действие и быть причиной возникновения локальных очагов воспаления, повышения уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и появления симптомов интоксикации и лихорадки...» [100].

В последние годы доказана важная роль продуктов ПОЛ в регуляции пролиферативных и трофических процессов тканей различных органов, в том числе костной ткани в физиологических и патологических условиях [6,34]. Перекисное окисление липидов постоянно происходит в биологических мембранах и мембранных структурах клеток, являясь важным регулятором функций и показателем их стабильности. В условиях функционирования организма уровень перекисного окисления липидов поддерживается за счет равновесия про- и антиоксидантной систем. Данное равновесие обеспечивается, с одной стороны, путем взаимодействия свободных радикалов, металлов с переменной валентности, а с другой - стероидных гормонов, токоферолов, убихинона и некоторых тиоловых соединений.

ПОЛ в клетках ведёт к повреждению тканей на молекулярном и клеточном уровнях, и одновременно способствует репарации фосфолипидных компонентов биологических мембран, участвуя, таким образом, в построении и обновлении мембранных фосфолипидов [82]. У стрептококков и стафилококков выявлены гемолизины, которые активируются тиоловыми соединениями и

способствуют потере функциональной активности нейтрофилов человека [127,129].

Поскольку ПОЛ происходит за счет реакций свободно-радикального окисления, то при его активации образуются высокотоксичные свободные радикалы кислорода, жирных кислот, перекисные радикалы, гидроперекиси и токсичные метаболиты, среди которых есть альдегиды и кетоны[61].

Чрезмерное накопление продуктов перекисного окисления липидов может приводить на клеточном уровне к набуханию митохондрий, разрушению сульфгидрильных групп, разобщению окислительного фосфорилирования и, наконец, к инаktivации тиоловых ферментов. При патологических процессах различной интенсивности (воспаление, инфекции, гипоксия радиационные поражения, опухоли, интоксикации) характер перекисного окисления липидов существенно изменяется, что приводит к изменению липоперекисного гомеостаза [61,81,82].

Уровень свободных радикалов внутри клеток контролируется ферментной системой инаktivации активных форм кислорода (супероксиддисмутазой, каталазой, пероксидазой, глутатионредуктазами и другими ферментами), природными антиоксидантами, прерывающими цепь реакций ПОЛ (α -токоферолом), а также концентрацией ряда металлов (железо, медь), проявляющих каталитическую активность в процессе образования свободных радикалов [82]. Ключевым ферментом антиоксидантной защиты является супероксиддисмутаза, которая попарно превращает супероксиданионы кислорода в перекись водорода и молекулярный кислород. Способностью секретировать супероксиддисмутазу обладает *Pseudomonasaeruginosa*, что обеспечивает устойчивость бактерии к образуемому фагоцитами супероксиду [81,148]. Гидроперекиси расщепляются каталазой или путем пероксидазной реакции в присутствии донатора водорода (НАДФН-пероксидаза и глутатионпероксидаза). Как повреждающий фактор, продукты ПОЛ способны оказывать сильное воздействие на течение патологических процессов, в том числе при остеомиелите [145]. В результате повреждения генов нейтрофилов и

макрофагов, кодирующих у них синтез компонентов НАДФ-пероксидазы, данные клетки утрачивают способность образовывать кислородзависимые механизмы. Развивающийся при этом патологический процесс носит название хронической гранулематозной болезни, основным клиническим синдромом которой может быть рецидивирующая инфекция в виде остеомиелита (32% случаев) [142].

Наряду с активацией перекисного окисления липидов, у больных ХОЧК рядом авторов выявлены дефекты в антипероксидазной системе защиты, сопряженной со снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы [81,156]. Липиды, входящие в состав мембран клеток, при хроническом остеомиелите становятся легко проницаемыми и/или полностью разрушаются при перекисном окислении. В этой связи при исследовании вопросов патогенеза и лечения ХОЧК невозможно обойтись без изучения патологии самих клеточных мембран, поскольку нарушение целостности и функции последних лежит в основе снижения иммунной реактивности, а современные методы лечения сводятся, в основном, к повышению реактивности организма путем применения иммунокорректоров [113,130].

Известно, что все простагландины обладают способностью регулировать ход иммунных реакций, к которым относятся гиперчувствительность немедленного типа, обеспечение клеточного иммунитета, пролиферация лимфоидной ткани и синтез Ig [116,139]. Наиболее сильное действие на иммуногенез оказывают простагландины E. Продуценты простагландина E₂ - макрофаги-супрессоры чаще всего выявляются между альвеолярных и перитонеальных макрофагов, кроме этого, их обнаруживают среди моноцитов периферической крови. Есть мнение, что простагландин E₂ подавляет продукцию ИЛ-2 и снижает пролиферативный эффект ИЛ-1, индуцирует Т-супрессоры, уменьшает число специфических клеток в тимусе, воздействует на дифференцировку Т-лимфоцитов, снижая содержание Т-хелперов (индукторов) [115].

Таким образом, анализ литературных источников показал существенные

расхождения в понимании роли этиологических факторов и компонентов патогенеза ХОЧК. Причинные факторы, а также существенные особенности условий, относящихся к свойствам флогогена, либо места повреждения, во многом определяют клиническую картину, механизмы развития, течения и исходов ХОЧК. Вместе с тем, типовой патологический процесс – воспаление, лежащий в основе патогенеза ХОЧК, протекает по абсолютно понятным и прогнозируемым законам. При травме снижается способность нейтрофилов выделять продукты с макрофаго- и иммуностимулирующими свойствами. Введение животным таких продуктов снижает у них выраженность посттравматической иммуносупрессии [124].

Результаты лечения остеомиелита челюстных костей сегодня все еще нельзя признать удовлетворительными: по некоторым данным, у более, чем 30% больных острый остеомиелит переходит в хроническую форму [137,146]. Такие больные могут составлять до 5% от всех больных с гнойной инфекцией. Рецидивы при ХОЧК даже после радикальных операций возникают у 10-30% больных. На сегодняшний день при лечении хронического остеомиелита общепринятой считается радикальная хирургическая операция, при которой производится санация операционного поля с широким иссечением некротизированных тканей, свищей, вскрытие костных полостей, удаление секвестров, некротизированной костной ткани [145,180].

Если вопрос о радикальной операции, как одного из важнейших методов хирургического пособия при хроническом остеомиелите, уже не обсуждается, то выбор этиотропной/антибактериальной терапии, включая санацию кости и мягких тканей, широко дискутируется в литературе [57,65,135]. Увеличение частоты возникновения послеоперационного остеомиелита связано с расширением показаний к оперативному лечению переломов челюстных костей и, в первую очередь, к использованию внутрикостного остеосинтеза. По некоторым данным, при применении дистракционного/компрессионного остеосинтеза нагноение в местах проведения спиц возникает у 20-40% больных [102,112].

1.2. Роль моноцитов и нейтрофилов в течении бактериального воспаления.

Начальным звеном патогенеза практически любого заболевания является повреждение, вызванное действием флогогенного фактора. ХТО, так травматическая болезнь, относится к заболеваниям, важнейшим условием развития которых является снижение иммунологической реактивности. С точки зрения патологической физиологии, остеомиелит является воспалительным процессом с преобладающим альтеративным компонентом [10,106,166].

В подавляющем большинстве случаев первыми из клеток при бактериальном заражении ран агрегируют нейтрофилы, вместе с этим, сама природа клеточного ответа в данной ситуации, может сильно изменяться, поскольку наиболее важную роль в раннем клеточном ответе на атаку инфекционных агентов, играют моноциты [3,39,59].

По данным современной литературы в развитии инфекционного воспаления активное участие принимают различные макрофаги гранулоцитарного и агранулоцитарного звеньев, фибробласты, тромбоциты, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты [86]. Эйкозаноиды, появляющиеся в очаге повреждения, оказывают модулирующее действие на процессы обеспечения воспалительного процесса, обладая как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью [76,184].

Оценивая роль нейтрофилов в опосредовании функции иммунокомпетентных клеток, следует отметить, что в покое нейтрофилы секретируют низкомолекулярные продукты, способные обеспечивать супрессорное действие: снижать спонтанную/направленную миграцию, фагоцитарную функцию макрофагов и нейтрофилов, подавлять гуморальный и клеточный компоненты иммунитета. В условиях физиологического обеспечения функций организма нейтрофилы могут представлять собой существенную часть супрессорного иммунного механизма, способного консолидировать иммунокомпетентные клетки даже в неактивном состоянии.

На сегодняшний день положение о главенствующей роли нейтрофилов и макрофагов в реализации антимикробной реактивности организма считается общепризнанным [40,79,178]. Вместе с макрофагами гранулоциты вносят обеспечивают определенный уровень резистентности органов и тканей, поддерживая антигенное однообразие организма [77,90]. Свою функцию нейтрофилы и макрофаги реализуют через кислородзависимые противомикробные механизмы; азотзависимые, включающие нитрит; нитрат; диоксид азота; оксид азота; азот- и кислороднезависимые, включающие регуляцию уровня кислотности среды в фаголизосоме; дефензины; белки, усиливающие проницаемость бактерий; кислые гидролазы лизосом; антибактериальные белки гранул; лизоцим; лактоферрин; фосфолипаза A₂; гистоны нейтральные протеиназы [27,37,38].

Активность кислородзависимой системы при завершённом процессе фагоцитоза, скорее всего реализуется через своеобразный «метаболический кислородный взрыв». Во время данного процесса существенно меняется гексозомонофосфатный механизм, образуются активные радикалы кислорода, включая супероксиданион, атомарный кислород, перекись водорода, а основным ферментом этой реакции является миелопероксидаза [160,161]. С другой стороны, существует обратная активация бактериями защитной бактерицидной системы. Предупреждение влияния кислородных радикалов может происходить путем ограничения их синтеза, либо инактивации уже сформированных молекул радикалов через активацию ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. При ХОЧК именно изменение активности каталазы *Staphylococcus aureus* обеспечивает устойчивость микроорганизмов к фагоцитозу нейтрофилами человека [152,176], а в некоторых случаях способствует их жизнеспособности при незавершенном фагоцитозе [165,177].

Способность нейтрофилов людей, больных гнойной хирургической инфекцией, секретировать иммунорегуляторные продукты, была исследована [125,155]. При локализованных формах инфекции нейтрофилы теряли способность в процессе фагоцитоза латекса выделять моноцитстимулирующие

факторы. При генерализованной инфекции наблюдались ещё более выраженные изменения секреторной функции нейтрофилов. При этом нейтрофилы больных вместо стимулирующих факторов выделяли медиаторы, обладающие выраженным супрессорным действием в отношении эмиграции моноцитов.

Экспериментальные наблюдения за мышами на модели стафилококковой инфекции позволили установить снижение уровня секреции нейтрофилами биологически активных веществ с иммуностимулирующими свойствами [127]. С другой стороны, данное изменение функции макрофагов может быть связано и с повышением продукции в них медиаторов иммуносупрессивного действия [123,149]. Данные обстоятельства позволяют судить о снижении секреции нейтрофилами веществ со стимулирующим в отношении иммунного ответа и функции макрофагов эффектом в остром периоде инфекционного процесса. В период реконвалесценции нейтрофилы восстанавливают продукцию таких факторов.

Установлено, что у детей с травматической болезнью (переломы трубчатых костей) снижалась способность нейтрофилов вырабатывать моноцитстимулирующие факторы, более того, при тяжёлой травме (множественных и сочетанных переломах) нейтрофилы начинают секретировать продукты, супрессирующие моноциты [31]. Снижение моноцитстимулирующих свойств нейтрофилов почти у половины обследованных детей сочеталось со сниженной реакцией моноцитов больных на секреторные продукты нейтрофилов. Наличие таких дефектов являлось фактором повышенного риска по развитию гнойно-воспалительных осложнений у больных. Тестирование биологической активности продуктов секреции нейтрофилов больных *invitro* и на животных показало аналогичные результаты. Их введение интактным мышам вызывало выраженную иммунную и поведенческую депрессию у животных, тормозило репаративно-пластические процессы в повреждённой ткани.

Фагоцитоз, который завершает процесс эмиграции в очаг

воспалительного процесса не всегда заканчивается лизисом гранулоцита [9,19,53,151]. Ряд условий может способствовать формированию незавершенности киллинга и персистенции бактерий. В данном случае речь может идти не только о внутриклеточных формах, но и о внеклеточно располагающихся условно-патогенных микроорганизмах, способные уходить от эволюционно обусловленных механизмов защиты хозяина [104,154].

Наличие общих антигенных свойств у паразитирующих в организме человека микробов с самим организмом, может реализовываться антигенная мимикрия данного паразита, обеспечивающая его инвазию и преодоление иммунитета. Как показывает современная наука, селекция таких форм паразитов неизбежна при эволюционном развитии, со временем они все более и более походят на антигены хозяина и становятся практически «невидимыми» для иммунитета. Известны 3 основных механизма, реализуемых бактериями и обеспечивающих внутриклеточное выживание микроба в нейтрофилах при фагоцитозе: 1) устойчивость к действию лизосомальных антимикробных молекул; 2) быстрый выход патогена из фагоцитарной вакуоли в цитоплазму нейтрофила; 3) предотвращение фаголизосомного слияния. Адаптационная пластичность бактерий способствовала совершенствованию этих механизмов выживания и приобретению патогенами ряда протеаз, специфически инактивирующих биологически активные противомикробные продукты нейтрофилов [103,183]. Так, большая группа бактерий – как грамотрицательных, так и грамположительных – способна инактивировать лизоцим нейтрофилов за счёт антилизосимной активности (АЛА) [10,64]. АЛА описана у *Escherichia coli*, стафилококков. Антииммуноглобулиновой активностью (АИА) обладают *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Pseudomonas aeruginosa*, некоторые виды бактероидов и клостридий (по отношению к иммуноглобулинам класса А). У *Pseudomonas aeruginosa* описаны протеазы с неспецифическим действием, которое, помимо иммуноглобулина А, расщепляли также лизоцим, фибронектин и даже компоненты тканей, включая фибробласты [144]. Кроме лизоцима и иммуноглобулинов, бактериальной

деградации подвергаются компоненты комплемента, которые рассматривают в качестве важнейшего звена в обеспечении резистентности организма и регуляции выраженности самогенетических свойств макроорганизма в отношении патогена [140]. АКА обнаружена и описана у некоторых видов стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa*, клостридий [117,150].

Сегодня учеными идентифицированы механизмы прямой устойчивости ряда бактерий к воздействию биологически активных факторов нейтрофилов. Мукопептиды стрептококков и стафилококков способствуют их устойчивости к переваривающей способности ферментами фаголизосом; стрептолизин обеспечивает потерю киллерной способности макрофагов человека. Стрептококки выстраивают свою устойчивость к лизосомальным ферментам гранулоцитов своеобразной экранизацией пептидогликана сложным полисахаридом и различными сорбированными антителами. Основным экранировочным материалом у стрептококков является М-протеин, который препятствует агрессивному действию системы комплемента и предохраняет бактерии от фагоцитоза [168,175]. Нельзя не отметить генетическую гемолитическую активность клостридий и стрептококков, кодируемой геном *hly*, которая также обеспечивает защиту данных микроорганизмов от лизирующей способности фагоцитарной вакуоли [167].

Пептидогликан – основной компонент клеточной стенки грамположительных бактерий – выполняет естественную регуляторную функцию. С одной стороны пептидогликан обеспечивает запуск защитных реакций организма, с другой - определяет вирулентность вида [162]. Известно, что пептидогликан стрептококков потенцирует начало и поддерживает течение всех этапов эмиграции макрофагов в ходе воспалительного процесса, обеспечивая повышенную продукцию провоспалительных цитокинов [170,172]. Для грамотрицательных бактерий характерно экранирование пептидогликана специфическими липополисахаридами (ЛПС), так же потенцирующими развитие воспалительного процесса [171].

Такую полифункциональность ЛПС ряд ученых связывает с индукцией синтеза ряда медиаторов; липополисахарид даже при небольших концентрациях проводит антибактериальную защиту, однако, попадание значительных его количеств в кровоток может вести к прогрессированию воспалительного процесса. Данный эффект проявляется резким нарушением микроциркуляции в очаге воспаления за счет спазма периферических сосудов микроциркуляторного русла. Кроме этого, ЛПС существенно повышают проницаемость клеточных мембран, включая внутриклеточные лизосомальные, способствуют стимуляции биоповреждающего потенциала нейтрофилов, включая лизосомальные ферменты, а также токсичные формы кислорода. ЛПС способен также резко понижать барьерные функции эпителия, причем последнее свойство он может обеспечить как через медиаторы, так и действуя внутриклеточных и на сам сосудистый эндотелий. Помимо активации нового пути комплемента, сами бактериальные липополисахариды являются еще и активными индукторами синтеза и выделения из нейтрофилов и моноцитов интерлейкинов, а также секреции ФНО- α [126].

Суперантигены следует также причислить к факторам патогенности. Некоторые бактерии способны синтезировать биологически активные компоненты, оказывающие оптимизирующее действие на течение патологического процесса в области очага воспаления костной ткани. Эти бактерии обладают способностью продуцировать даже гидролитические ферменты, способные разрушать некротизированные ткани, вырабатывать антибактериальные вещества, подавляющие рост других патогенных микроорганизмов. К таким бактериям относят *Pseudomonas aeruginosa*, которая способна выделять антибиотик пиоцианазу, подавляющую рост стафилококков и некоторые протеазы [173]. Некоторые бактерии могут продуцировать биостимуляторы иммунитета, к ним относятся формилпептиды, которые стимулируют процессы фагоцитоза у нейтрофилов. Они же могут выделять полисахариды, повышающие микробоцидность макрофагов, а даже N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин, который

представляет собой общий фрагмент в цепочке клеточной стенки пептидогликана у всех известных бактерий, активизирующий ряд важнейших звеньев иммунной системы, а также являющийся мощным противовоспалительным агентом [114,182].

1.3. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на некоторые биохимические и морфометрические показатели при лечении хронического остеомиелита

Лазерное излучение в красном и инфракрасном (ИК) диапазоне в терапевтических дозах на молекулярном уровне стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает скорость синтеза белков и ферментов, на клеточном уровне изменяет метаболическую и пролиферативную активность. Лазер за счет изменения микроциркуляции меняет рН межклеточной жидкости, оптимизирует функцию органов, а также, как результат рефлекторных реакций, вызывает системный ответ организма (активация желез внутренней секреции и иммунной систем). Установлена способность ИК излучения поглощаться преимущественно молекулами нуклеиновых кислот. В итоге действие излучения реализуется не в иде фотохимического, а слаботеплового эффекта, что, в свою очередь активирует ферментативную активность клеток, повышает метаболическую функцию органов и тканей [13].

Низкоинтенсивное лазерное излучение при правильно выбранных параметрах не только стимулирует процессы регенерации, но и снижает воспалительную реакцию, оказывает выраженный анальгетический эффект. Низкоинтенсивное лазерное излучение успешно применяют для профилактики и лечения заболеваний, в основе которых лежат нарушения нейрососудистой трофики, дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний костной ткани. Известно, что при повышении активности тех или иных клеток, например, остеобластов при переломах костей, уровень фосфатазы в крови

становится больше[21]. Щелочная фосфатаза необходима для того, чтобы в организме с успехом проходили реакции дефосфолирования, а именно: отщепление фосфата от органических веществ, которое происходит на молекулярном уровне[21,41]. Проносся фосфор через мембрану клеток, фосфатаза имеет некоторую постоянную концентрацию в крови и является показателем нормы фосфорно-кальциевого обмена[24].

Таким образом, щелочная фосфатаза (ЩФ) в сыворотке крови принимает важное участие в минерализации кости, формировании апатита и органического матрикса. Вместе с этим, научных исследований, посвященных изучению влияния низкоинтенсивного импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона (ПЛИКД) высокого уровня мощности на активность ЩФ кости при неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите, до настоящего времени не проводилось.

В ряде исследований было установлено, что низкоинтенсивное лазерное излучение являются фактором, регулирующим рост и структурную организацию костной ткани [1,43,63]. Большая часть исследований, связанных с низкоинтенсивной лазерной стимуляцией остеорепаляции, выполнена на длинных трубчатых костях. Последние научные исследования в данной области свидетельствуют об определенном интересе, проявляемом к возможностям, которые предоставляет использование импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона (ПЛИКД) при лечении переломов нижней челюсти[83,97]. Нижняя челюсть обладает органоспецифическими особенностями, отличающими ее от длинных трубчатых костей. В современной литературе научных работ, отражающих особенности заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом костной ткани под действием ПЛИКД, нами не обнаружено, что и стало предопределяющим фактором к разработке данного научного направления.

Резюме

Таким образом, проведенный обзор литературных данных показал, что до сих пор остаются нерешенные вопросы о характере и особенностях течения хронического воспаления костной ткани в зависимости от существующих условий бактериальных факторов и местных свойств очага костной деструкции. Нет общего мнения об этиологически значимых агентах, определяющих затяжной характер процесса в различные периоды хронического поражения костной ткани; мало указаний на влияние на иммунную систему макроорганизма при хроническом остеомиелите компонентов клеточных стенок бактерий (пептидогликанов, тейхоевых кислот, липополисахаридов); о регенераторной способности костной ткани; о секреторной активности фагоцитов.

Также крайне интересным представляется исследование влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на различные патофизиологические звенья хронического остеомиелита челюстных костей, особенно в части изучения факторов, напрямую участвующих в регуляции роста и структурной организации костной ткани.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Выполнение поставленных в исследовании задач осуществлялось в экспериментальных и клинических условиях. В научной работе применялся комплекс специальных методов исследования, основанный на принципах экспериментального моделирования, изложенных в паспорте специальности «14.03.03 - Патологическая физиология» которые позволили получить весь требуемый материал для соответствующих выводов.

Экспериментальные исследования проведены на базе научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Клинические исследования проведены у 68 пациентов основной группы и 30 пациентов контрольной группы.

Общий объем экспериментальных и клинико-лабораторных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Объем экспериментальных, лабораторных и клинических исследований

Объекты исследования	Наименования проведенных исследований	Кол-во
1	2	3
Микробиологические исследования		
Больные ХОЧК основная группа	Микробиологическое исследование микробного спектра и иммуностропных свойств микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей	68
Больные ХОЧК контрольная группа	Микробиологическое исследование микробного спектра и иммуностропных свойств микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом	30

	остеомиелите челюстных костей	
Всего:		98
Экспериментальные исследования		
Крысы	Экспериментальное моделирование	75
Бараны	Экспериментальное моделирование	16
Всего:		91
Клинические исследования		
Больные с ХОЧК	Лечение больных ХОЧК с использованием ПЛИКД, основная группа	68
Больные с ХОЧК	Лечение больных без использования ПЛИКД, контрольная группа	30
Практически здоровые лица	Выработка собственных нормативных иммунных и биохимических показателей	30
Всего:		128
Гистологические и гистохимические исследования		
Препараты костной ткани, взятые в клинике	Гистологическое исследование, гистохимическое исследование	328
Препараты костной ткани, взятые в эксперименте	Гистологическое исследование, гистохимическое исследование	190
Всего:		518
Рентгенологические исследования		
Больные	Рентгенологическое исследование у больных с диагнозом «хронический остеомиелит челюстных костей», включая обзорную рентгенографию и компьютерную томографию	115
Экспериментальные животные	Рентгенологический контроль на этапах экспериментального исследования	40
Всего:		165
Статистические исследования		
Результаты, полученные при обработке фактических данных по видам исследований и группам больных	Однофакторный дисперсионный анализ и множественное сравнение Ньюмена-Кейлса, критерии Фишера, Стьюдента в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows.	1022
Всего:		1022

2.2. Материалы и методы микробиологической части исследования

Обследование пациентов во время оперативных вмешательств начинали с забора патологического материала в транспортную среду (среда 199), последующей транспортировки его в бактериологическую лабораторию. Комплекс бактериологических исследований проводился по установленным правилам с обязательным выделением чистой культуры микроорганизмов аэробного и анаэробного типов дыхания.

Критерием этиологической роли возбудителей хронических остеомиелитов являлись титры КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) тканевой обсемененности. Учитывали тех возбудителей, для которых уровень обсемененности превышал 10^4 КОЕ/мл и больше. Бактерии, выделяемые из патологического материала в количестве 10^4 КОЕ/мл и ниже не рассматривались в качестве возбудителей инфекционного процесса, а рассматривались как комменсалы.

В ходе исследования уровень обсемененности тканей условно-патогенными бактериями зависел от ряда условий: в монокультуре обсемененность была выше - 10^7 - 10^8 КОЕ/мл, при наличии ассоциации - 10^5 - 10^7 КОЕ/мл.

Идентификацию бактерий с установлением родовой и видовую принадлежности проводили в соответствии с установленными нормами и правилами работы бактериологических лабораторий с применением стандартного «Определителя бактерий Берджи» [108].

В частности, идентификацию бактерий рода *Staphylococcus* проводили диагностическим набором «Стафитест-16» (Микро-ЛА-Тест, АО «Лахема»®, Чехия). Стрептококки идентифицировали наборами «Стрептотест-16». Для идентификации неферментирующих бактерий, *Pseudomonas aeruginosa* применяли планшетные наборы «Энтеротест 24 (стриппированный)», «Энтеротест 16 (стриппированный)».

Выделение и работу с анаэробными неспорообразующими бактериями производили с использованием анаэростана и применением трехкомпонентной газовой смеси - азот - 80 %, водород - 10 %, углекислота - 10 %. Посев материала на диагностическую среду в чашке Петри производили не позднее чем через 2 ч с момента забора материала. В качестве первичного отбора использовали свежеприготовленный 5% кровяной агар с добавлением аминокликозидного антибиотика (канамицин, гентамицин), а также тиогликолевую среду. Клостридии и эубактерии культивировали в 2 пробирках с последующей возможностью культивирования спорозных форм бактерий путем прогревания в течение 20 мин при 80°C одной из пробирок, залитой сверху маслом. Дополнительно материал помещали в пробирку со средой Вильсона-Блера и пробирку с обезжиренным молоком. После первичного посева в течение 5-6 дней производили пересев колоний на накопительные среды, после чего производили комплекс идентификационных мероприятий с помощью диагностического набора «Анаэротест 23» (Микро-ЛА-Тест, АО «Лаксима»®, Чехия).

В ходе исследования методом Peterson (1999) из структуры клеточной мембраны *Staphylococcus aureus* получали пептидогликан, а путем водно-феноловой экстракции при заданной температуре в 65°C из штаммов синегнойной палочки получали препараты липополисахаридов. Определение АКА-бактерий производили с помощью тестирования протекторного действия микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности по отношению кросуиндикаторного штамма при наличии бактерицидного вещества, в данном случае - комплемента сыворотки крови. Исследовали частоту АКА возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний при концентрации комплемента 5, 10 и 20 СН₅₀/мл. АЛА микроорганизмов изучали фотометрическим методом. Изучали частоту встречаемости АЛА (%) и выраженность антилизосимного признака.

АИА изучали по следующей методике: к 1,0 мл сыворотки больного добавляли 0,5 мл бактериального антигена (убитые прогреванием бактерии или

анатоксин), перемешивали и инкубировали 1 ч при 37°C. Затем добавляли 0,3 мл 7% раствора полиэтиленгликоля (молекулярная масса 6000), выдерживали при 22°C в течение 40 мин и центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. Далее брали 1 мл надосадочного слоя жидкости и вносили по 0,5 мл в 2 пробирки (контрольную и опытную). Содержимое контрольной пробирки использовали для определения концентрации иммуноглобулинов основных классов по методу Манчини. К содержимому опытной пробирки добавляли 0,5 мл супернатанта трехдневных бульонных культур бактерий, инкубировали 40 мин при 37°C, после чего определяли концентрации иммуноглобулинов. Полученный результат умножали на кратность разведения и сравнивали с контрольным результатом.

Выделение лимфоцитов из крови осуществляли в градиенте плотности фиколл-верографин. Процент выхода клеток составлял 94-96. Определение количества Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/цитотоксиков проводили методом непрямой иммунофлюоресценции. Определение ЦИК в сыворотке крови проводилось по методу Digeon (1977). Иммуноглобулины сыворотки крови классов А, М, G определяли методом Mancini (1965). Определение функциональной активности НК-киллеров проводилось фотоэлектрокалориметрическим методом по Ю.И. Зимину и соавт. (1984).

Выделение нейтрофилов и моноцитов производили вышеописанными методами центрифугирования на двойном градиенте плотности 1,077 и 1,093 фиколла-верографина. Качественные характеристики фагоцитарной активности клеток определялись чашечным методом. Подсчитывались фагоцитарный индекс в % (ФИ) и фагоцитарное число в единица (ФЧ).

Определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) производили в супернатантах нейтрофилов и моноцитов. Пробные концентрации получали из дозозависимой линии с соответствующими цитокинами. Определили чувствительность метода на уровне 3 мг/л для всех тестов. Исследование малонового диальдегида (МДА) проводили с помощью тиобарбитуровой

кислоты. Активность щелочной фосфатазы и каталазы определяли по методу О. Bessey в модификации В.К. Леонтьева и Ю.А. Петровича. Активность супероксиддисмутазы определяли спектрофотометрическим методом (Англия).

2.3. Материалы и методы экспериментальной части исследования (экспериментальное моделирование)

Первая часть эксперимента проведена на 16 половозрелых баранах массой 25-30 кг. Животных содержали в обычных условиях на привычном для них пищевом рационе. Перед операцией животных выдерживали на голодной диете без воды и корма в течение 12-ти часов, затем иммобилизовали на специальном операционном столе (рисунок 2.1 - а, б).





Рисунок 2.1 – Иммобилизация животных на операционном столе

Оперативное вмешательство проводили в асептических условиях под рометаровым наркозом. Перед операцией для проведения наркоза внутримышечно вводили 2% р-р рометара и 2% р-р калипсола в соотношении 1:1 из расчета веса животного (0,15 мл на 1 кг).

Для достижения глубокой седации, с полным снижением мышечного тонуса и высокой степенью аналгезии применяли миорелаксирующее и седативное средство – смесь препаратов Ксиланит и Рометар. Препараты вводили внутримышечно в дозе 0,05 – 0,25 мл на 10 кг массы животного, что соответствует 0,1 – 0,5 мг АДВ (ксилазина гидрохлорида) на 1 кг массы животного, помимо этого, дополнительно использовали местную анестезию (Sol.Lidocaini 2%-5 ml) в зоне оперативного вмешательства (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Этапы эксперимента на животных. Выполнение местной анестезии перед оперативным вмешательством

Сначала отслаивали полный слизисто-надкостничный лоскут, воспроизводили типичный перелом нижней челюсти в области ее тела (на беззубом ее участке) путем распиливания стоматологической фрезой (рисунок 2.3). В рану вводили толстую шелковую нить (толщиной 2 мм), смоченную 30% спиртовым раствором нитрата серебра. Костные фрагменты репонировали и фиксировали титановыми шурупами (рисунок 2.4), рану ушивали узловыми швами. Таким образом, формировали модель склеротической свищевой формы хронического остеомиелита нижней челюсти.



Рисунок 2.3 – Костная рана после распиливания нижней челюсти

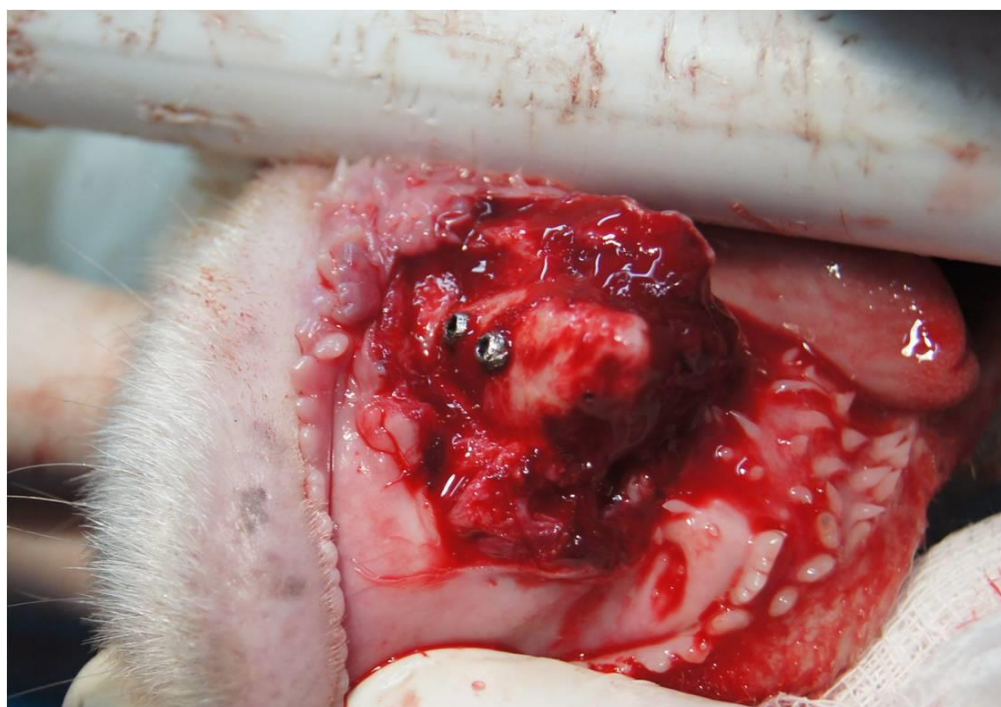


Рисунок 2.4 – Фиксация репонированных костных фрагментов титановыми шурупами

К 21-28 суткам после начала эксперимента, при осмотре животного, определяли костную полость со склеротически измененными стенками, заполненная костными секвестрами и гноем (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Состояние костной раны через 21 сутки после начала эксперимента

Как правило, костная полость была соединена с поверхностью кожи свищевым ходом (рисунок 2.6), вокруг которого в мягких тканях определялись изменения рубцового и воспалительного характера. Таким образом, к этому сроку мы фиксировали завершение формирования модели хронического остеомиелита нижней челюсти с типичными клиническими, рентгенологическими (рисунок 2.7) и морфологическими признаками (см. главу 3). При наблюдении за животными с разработанной экспериментальной моделью (хронический остеомиелит челюстных костей), установлено, что искусственно смоделированное заболевание не имеет склонности к самоизлечению и генерализации. Воспроизводимость модели составила 100%,

то есть все 16 участвующих в эксперименте животных прооперированы и выведены из эксперимента в установленные сроки.

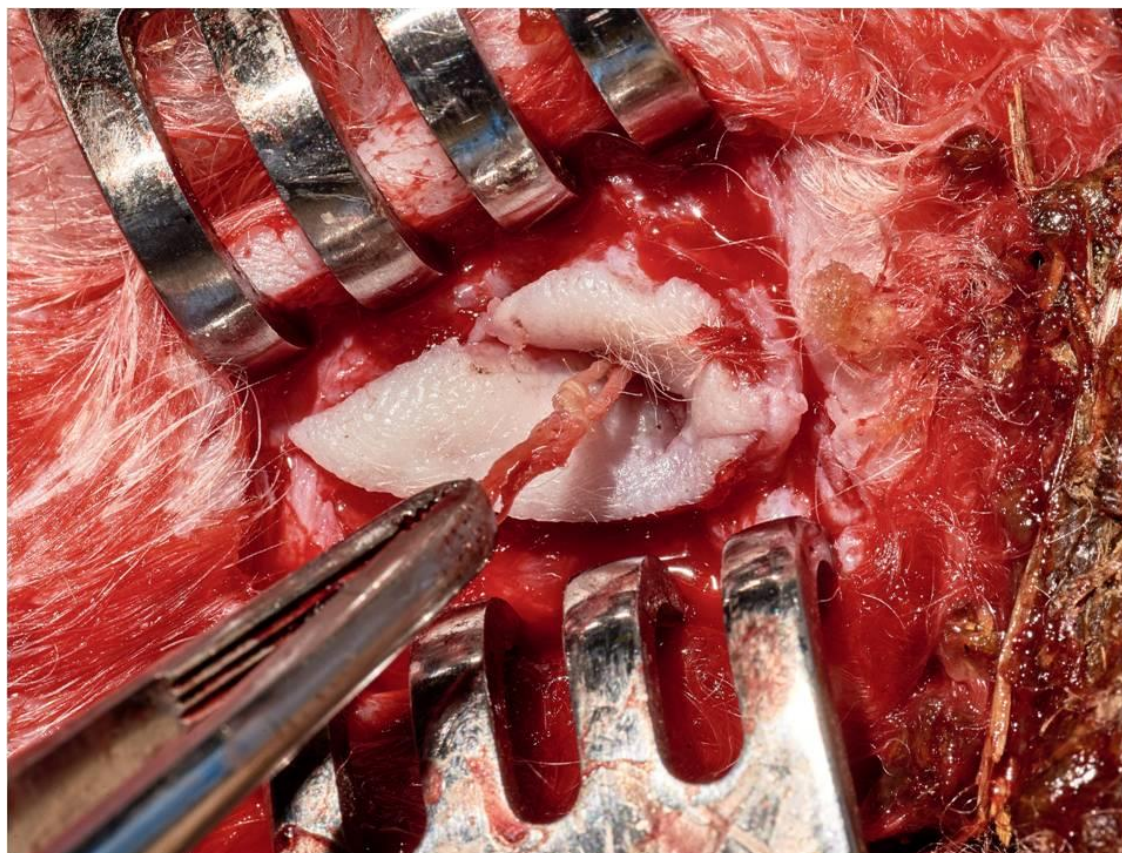


Рисунок 2.6 – Шелковая нить в свищевом ходе на наружной поверхности нижней челюсти барана (28-е сутки эксперимента)

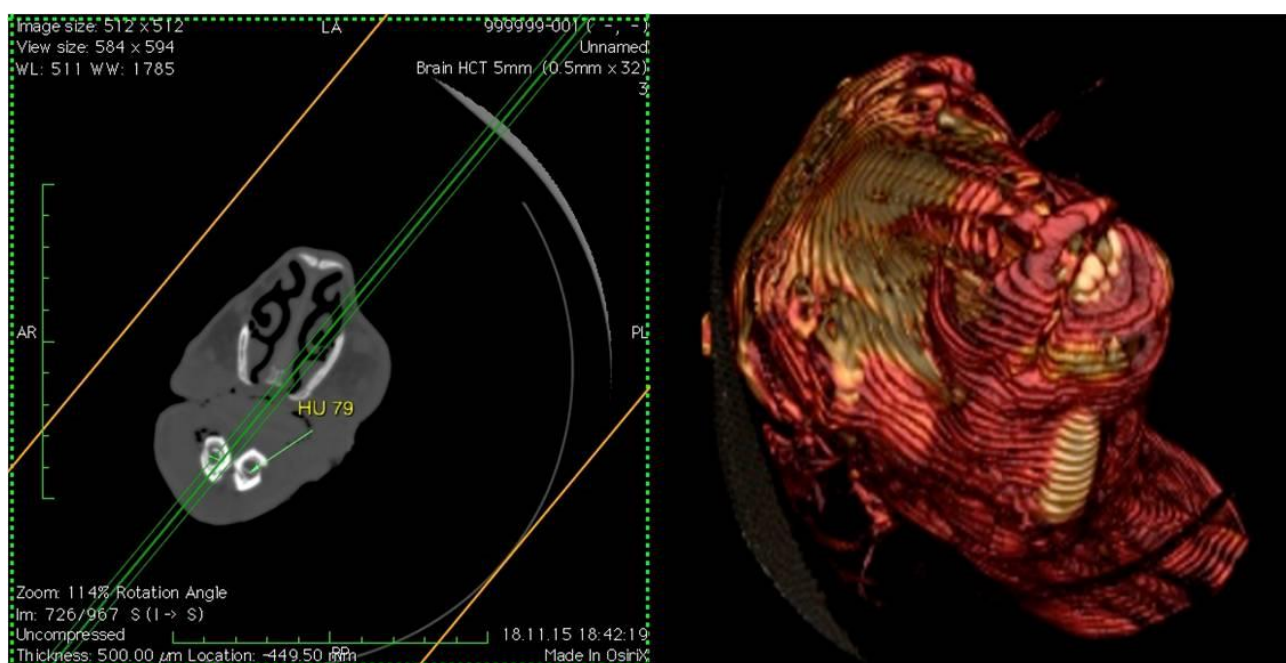


Рисунок 2.7 – Рентгенологические исследования, 3D моделирование (справа)

В зависимости от метода лечения всех животных разделили на 3 группы. 2 животных 1-й группы служили контролем. Во 2-й и 3-й опытных группах взято по 7 животных. Животным опытных групп на 2-е сутки после операции проводили лазеротерапию ИК-лазером «Интрадонт» (рисунок 2.8) с выходной мощностью 20 Вт, с длиной волны $0,9\pm0,01$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 100 ± 50 нс (2-я группа) и ИК-лазером «Интрадонт» с выходной мощностью 40 Вт, с длиной волны $1,9\pm0,02$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 250 ± 50 нс. (3-я группа).



Рисунок 2.8 – ИК-лазер «Интрадонт»

Экспозиция во второй и третьей группах составляла 20 минут 3 раза в сутки с интервалом 8 часов ежедневно, до момента выведения животных из эксперимента через 7, 14, 21, 28 и 60 суток.

Оперированную половину нижней челюсти освобождали от мягких тканей и выпиливали блоки, которые фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Декальцинацию производили в трилоне-Б. Блоки заливали в парафин и готовили серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и по Ван-Гизон. Помимо изучения качественных характеристик регенерата, определяли количественные его показатели с помощью морфометрии. Для проведения количественного анализа использовали метод точечного счета. При увеличении микроскопа в 400 раз с помощью окулярной стереометрической сетки Автандилова Г.Г. на поперечном срезе биоптата определяли количество остеобластов, остеокластов и лимфоцитов. Использованы результаты оценок 40 случайных наложений окулярной сетки, имеющей 100 тест-точек. Учитывали только те клетки, которые соприкасались с тест-точками сетки.

Для исследования влияния импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на количественные характеристики щелочной фосфатазы в ходе экспериментального моделирования неосложненного перелома нижней челюсти и травматического остеомиелита использовали 75 крыс линии Вистар. Всего сформировано 5 групп. В 1-й группе (15 крыс) наносили открытый перелом тела нижней челюсти слева и создавали сообщение костной раны с полостью рта. В последующем у животных развивался травматический остеомиелит. Этим крыс, начиная со 2-го дня после операции, ежедневно в течение 10 дней облучали ПЛИКД. Во 2-й группе, состоявшей также из 15 животных, выполняли то же, что и в 1-й группе, за исключением облучения. В 3-ю группу вошли 15 крыс, у которых регенерация кости проходила без осложнений, так как специально не создавали сообщения костной раны с полостью рта. Крыс этой группы также облучали ПЛИКД, начиная со 2-го дня после операции. Животных облучали ИК-лазером «Интрадонт» с выходной мощностью 20 Вт, с длиной волны $0,9 \pm 0,01$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 100 ± 50 нс. Экспозиция составляла 10 мин. Луч лазера направляли поочередно на 3 участка кожи над

переломом. Четвертую группу составили 15 крыс, им проводили те же вмешательства, что и в 3-й группе, за исключением облучения. 5-я группа (контрольная) состояла из 15 интактных крыс.

Животных выводили из опыта передозировкой эфира через 7, 14, 21, 28 дней после операции. Выделяли правую и левую половины нижней челюсти, очищали от крови и мягких тканей. Для исследования брали образцы кости с дистального отломка и симметричный участок кости с противоположной стороны нижней челюсти. Кусочки кости замораживали в жидком азоте и гомогенизировали. Фермент из гомогената экстрагировали 0,9% раствором хлорида натрия, центрифугировали 20 мин при -4°C и 4000 оборотах в центрифуге. Результат выражали в микромолях в 1 мин на 1 г ткани.

Все оперативные вмешательства проводились под общим наркозом, эксперимент на животных проведен в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009) и положительным заключением этического комитета СтГМУ.

2.4. Материал и методы клинической части исследования

Всего обследовано 68 пациентов основной группы и 30 пациентов контрольной группы. Всем больным поставлен диагноз «хронический остеомиелит челюстных костей», как правило, развившийся на фоне перелома нижней челюсти (88,5%), хронических воспалительных процессов в периапикальных тканях (8,5%) и вследствие абсцессов мягких тканей лица и флегмон клетчаточных пространств (3%).

В основной группе наблюдались 68 больных (50 мужчин и 18 женщин) с хроническим остеомиелитом челюстных костей (ХОЧК), протекавшим с выраженным склерозом костного ложа. Воспалительный процесс локализовался в 48 случаях в области угла (70,5%), в 10 случаях (14,7%) – в области тела нижней челюсти, в 5 случаях (7,4%) – в области подбородка и в 5

случаях (7,4%) наблюдалось субтотальное повреждение всей челюсти. Средний возраст больных составил $39,2 \pm 4,5$ лет, средний койко-день - $15,9 \pm 1,2$.

В контрольной группе наблюдение велось за 30 больными (23 мужчины и 7 женщин) с хроническим остеомиелитом челюстных костей, локализованный, в основном, в области угла (65,5%) и тела (34,5%) челюсти.

Всем больным производились оперативные вмешательства. Послеоперационное ведение раны осуществляли с учётом тяжести и фазы воспалительного процесса. Пациентам ежедневно делали перевязки с растворами антисептиков.

Всех больных основной группы, начиная со 2-го дня после операции, ежедневно в течение 10 дней облучали ПЛИКД (ИК-лазер «Интрадонт») с выходной мощностью 20 Вт, с длиной волны $0,9 \pm 0,01$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 100 ± 50 нс. Каждая экспозиция составляла 15 минут. Луч лазера направляли поочередно на 3 участка кожи над переломом (в область угла, тела и подбородка). В контрольной группе ПЛИКД не использовали.

В качестве контрольной группы были выбраны 30 взрослых практически здоровых разовых доноров станции переливания крови г.Ставрополя (по 15 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 50 лет). Тщательный опрос и детальный осмотр позволили исключить у обследованных хроническую патологию, а также заболевания, перенесенные в последние двенадцать месяцев, которые могли изменить иммунологические и биохимические параметры крови. У всех лиц контрольной группы производился натощак забор крови на общий анализ, а при отсутствии гуморальной активности в анализах из вены локтевого сгиба осуществлялся забор крови для биохимических и иммунологических исследований.

2.5. Материалы и методы рентгенографических исследований

Всем больным выполнялось рентгенологическое исследование как в до-, так и в интра- и послеоперационном периоде. Проводились следующие виды рентгенологического исследования: обзорная рентгенография в прямой или боковой проекции; прицельная рентгенография; обзорное обследование верхней и нижней челюстей (ортопантограмма); радиовизиография; компьютерная томография.

2.6. Материалы и методы статистической обработки данных

Для достоверности распределения вероятности оцениваемых признаков и объективной оценки использованных методических приемов достижения получаемых результатов исследования использованы статистические и информационные методы, базирующиеся на принципах вариационной статистики. В экспериментальной части использовали однофакторный дисперсионный анализ и множественное сравнение Ньюмена-Кейлса в программе Primer of Biostatistics for Windows. В лабораторной и клинической части для сопоставления нескольких эмпирических распределений одного и того же признака использовали χ^2 - критерий Пирсона, для сравнения значений исследуемого показателя в разных группах использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Пороговым значением уровня значимости (p) взята величина 0,05, статистический анализ проводили с помощью пакетов статистических программ для персонального компьютера.

ГЛАВА 3.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПОЛУПРОВОДНИКОВОГО ЛАЗЕРА ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА

3.1. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите

Результаты проведенного литературного обзора показали, что лазерное излучение в красном и инфракрасном (ИК) диапазоне стимулирует окислительно-восстановительные процессы на молекулярном уровне, увеличивает скорость синтеза белка, ферментов, а на клеточном уровне повышает пролиферативную активность клеток и изменяет мембранный их потенциал.

Мы сформулировали следующие требования к экспериментальной модели хронического остеомиелита:

- заболевание, получаемое у подопытных животных должно соответствовать по клинической, рентгенологической и патоморфологической картине хроническому остеомиелиту, наблюдаемому у человека;
- деструкция костной ткани должна носить очаговый характер;
- гнойно-воспалительный процесс не должен иметь склонности генерализации и самоизлечению;
- модель должна обладать высокой воспроизводимостью при минимальной длительности формирования и летальности животных.

Целью данной части экспериментального исследования стало изучение влияния полупроводникового лазера инфракрасного диапазона (ПЛИКД) на

активность ЩФ кости при неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите.

Через 7 суток после нанесения перелома при травматическом остеомиелите у необлученных животных более чем в 3 раза повышалась активность ЩФ на оперированной стороне ($p < 0,01$) по сравнению с интактными крысами; при остеомиелите она повышалась больше, чем при неосложненной регенерации. Так, через 7 дней в 3-й группе произошло более чем двукратное увеличение активности ЩФ. При облучении ПЛИКД выявилась тенденция к большему увеличению активности фермента как у животных с остеомиелитом, так и без него, хотя разница с необлученными животными имела ($p > 0,05$). На 14 и 21-е сутки после перелома активность фермента продолжала возрастать во всех четырёх группах. Разница в активности ЩФ у облученных и необлученных животных увеличивалась, становясь достоверной ($p < 0,05$), особенно на 21-е сутки. Через 28 суток после перелома в группе животных с травматическим остеомиелитом острые воспалительные явления стихли. Активность ЩФ снизилась более, чем в 2 раза по сравнению с 21-дневным сроком (рисунок 3.1).

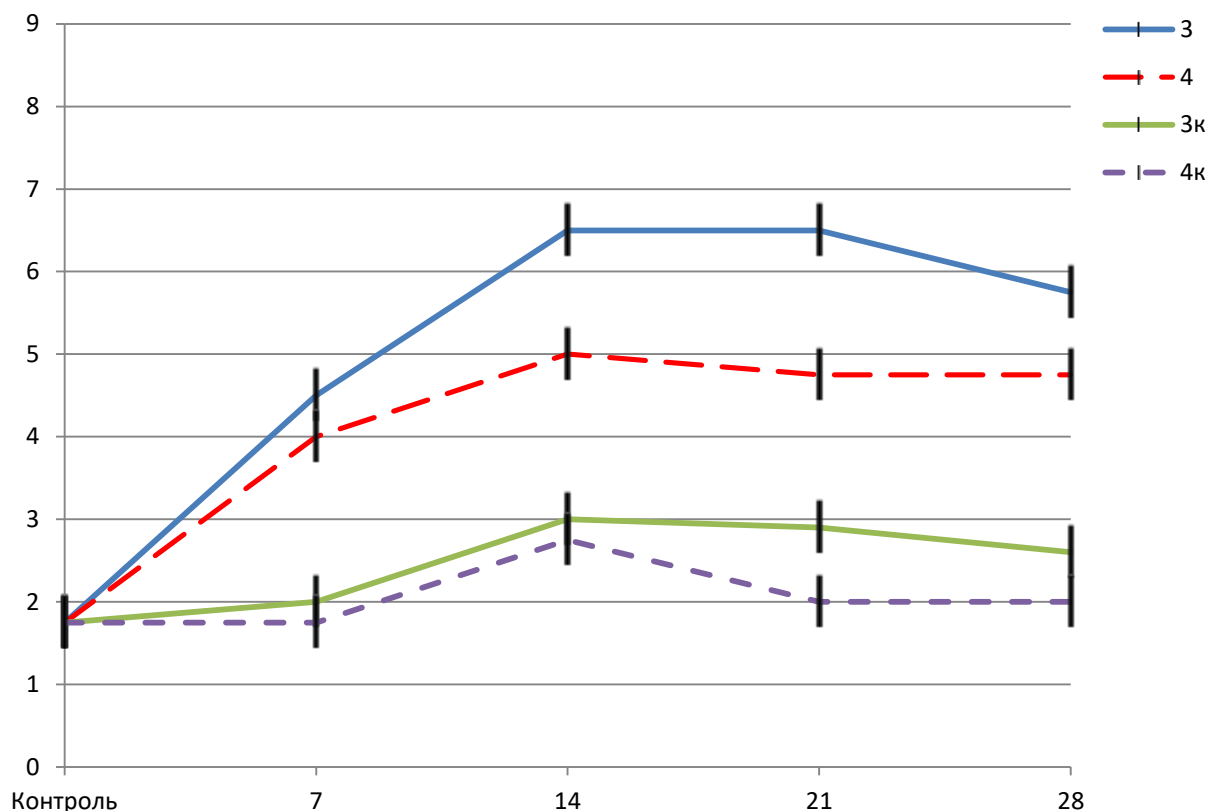


Рисунок 3.1 – Активность ЩФ в кости нижней челюсти после перелома, осложненного остеомиелитом. Здесь и на рис. 3.2, ось абсцисс - сутки после перелома; ось ординат - активность ЩФ (в мкмоль/мин на 1 г костной ткани); Значения: 1 - сторона перелома у облученных животных; 2 - сторона перелома у необлученных животных; 1к - контралатеральная сторона у облученных животных; 2к - контралатеральная сторона у необлученных животных

Различия в активности фермента у облученных и необлученных животных стали недостоверными ($p > 0,5$). В группе животных с неосложненной регенерацией через 28 дней активность ЩФ оставалась повышенной, хотя разница между облученными и необлученными крысами также стала недостоверной ($p > 0,1$). На контралатеральной стороне челюсти во все сроки (7, 14, 21, 28-е сутки) изменения активности фермента происходили синхронно со сдвигами на стороне перелома, правда, выражены они значительно меньше.

Полученные данные свидетельствуют о стимулирующем воздействии низкоинтенсивного ПЛИКД на активность ЩФ кости нижней челюсти. Как

известно, пролонгирование действия ПЛИКД достигается увеличением количества сеансов при правильно подобранной дозировке. Подобная зависимость наблюдалась и в наших исследованиях: через 7 суток после 5 сеансов облучения появилась тенденция к увеличению активности ЩФ у облученных животных (рисунок 3.2). По завершении 10 сеансов - всего курса - эффект четко выражен, статистически достоверен и сохранялся вплоть до конца 3-й недели, снижаясь лишь к концу 4-й недели. Максимальная активность фермента на 14-21-е сутки связана, по-видимому, с усиленной пролиферацией остеобластов, содержащих ЩФ, и реализацией стимулирующего действия ПЛИКД.

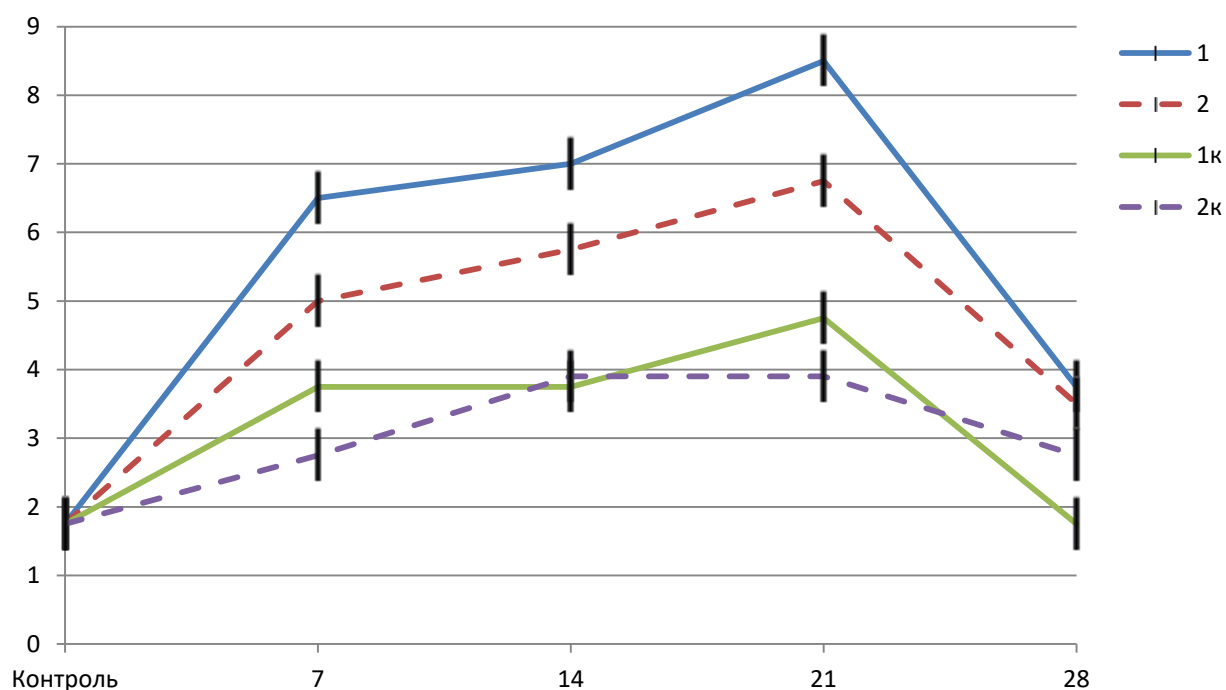


Рисунок 3.2 – Активность ЩФ в кости нижней челюсти (в мкмоль/ мин на 1 г костной ткани) после перелома при неосложненной регенерации. Значения: 3 – сторона перелома у облученных животных; 4 – сторона перелома у необлученных животных; 3к – контралатеральная сторона у облученных животных; 4к – контралатеральная сторона у необлученных животных

Большая активность фермента в группе животных с травматическим остеомиелитом по сравнению с группой неосложненной регенерации объясняется усиленным синтезом простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в ответ на

микробную инвазию. PGE_2 , образующийся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты и относящийся к эйкозаноидам, действуя на рецепторы мембран клеток, стимулирует выработку аденилатциклазы, что в свою очередь увеличивает концентрацию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ приводит к более энергичному синтезу ЩФ остеобластами. Резкое снижение активности ЩФ к концу 4-й недели у животных с травматическим остеомиелитом может быть обусловлено ингибированием фермента в результате локального подкисления. Практически синхронные изменения в активности ЩФ на оперированной стороне и контралатеральной стороне во всех 4 группах подтверждают общую закономерность, характерную для травм костной ткани - генерализацию метаболических сдвигов.

Резюме

Таким образом, обнаруженное стимулирующее влияние низкоинтенсивного ПЛИКД на активность ЩФ кости нижней челюсти при травматическом остеомиелите и неосложненном переломе нижней челюсти является одним из проявлений интегративного действия низкоинтенсивного лазера инфракрасного диапазона на организм, обеспечивающего благоприятный клинический эффект при лечении данной патологии.

3.2. Морфологическая оценка эффективности использования полупроводникового лазера инфракрасного диапазона

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана возможность оптимизации процессов репаративной регенерации костной ткани с помощью лазерного излучения в красном и инфракрасном (ИК) диапазоне.

Целью настоящего раздела экспериментальной части исследования стало морфологическое изучение динамики формирования регенерата в области

перелома нижней челюсти под действием импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона.

Как показал анализ экспериментальных исследований, в раннем посттравматическом периоде при качественной оценке регенерата у животных опытных и контрольной групп не выявлялось существенных различий. Так, спустя 7 суток после травмы превалировали деструктивно-некротические процессы. В зоне перелома нижней челюсти определялись фрагменты кости, обрывки мягких тканей, между которыми видны эритроциты, скопления лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Мелкие кровеносные сосуды расширены, в них наблюдался стаз. По краю костных отломков встречались единичные остеокласты. Элементы периоста и эндоста находились в состоянии пролиферации. В периостальной и межотломковой зонах малодифференцированная соединительная ткань, которая представлена малодифференцированными клетками и молодыми коллагеновыми волокнами. Однако при количественном изучении клеточного состава у животных, подвергнутых воздействию ПЛИКД, наблюдалось увеличенное содержание остеобластов (таблица 3.1, 3.2).

Таблица 3.1 – Морфометрическая оценка активности репаративного остеогенеза в контрольной группе ($M \pm m$)

Сутки	Группы животных								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	лимфоциты			остеобласты			остеокласты		
7	0,7±0,3	0,4±0,3	0,6±0,4	30,5±7,8*	23,0±8,6	23,0±9,8*	0,4±0,2	0,3±0,2	0,3±0,2
14	0,6±0,2	0,4±0,2	0,3±0,3	12,0±2,6*	17,0±8,8	16,3±6,9	0,2±0,1	0,3±0,2	0,3±0,2
21	0,2±0,2	0,5±0,4	0,5±0,4	10,7±2,2*	23,0±10,1	45,5±14,1*	0,1±0,1	0,3±0,2	0,4±0,3
28	0,9±0,3	0,3±0,2	0,5±0,3	14,7±2,4	19,0±7,9*	18,5±7,2	0,6±0,3	0,4±0,3	0,4±0,3

Примечание: * - достоверность показателей по сравнению с исходными данными

Таблица 3.2 – Морфометрическая оценка активности репаративного остеогенеза в основной группе ($M \pm m$)

Сутки	Группы животных								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	лимфоциты			остеобласты			остеокласты		
7	0,4±0,2	0,9±0,5	0,7±0,4	7,5±1,8	18,0±8,3**	40,5±12,6*	0,6±0,4**	0,6±0,3	0,6±0,1
14	1,2±0,5	0,6±0,4	0,7±0,5	26,4±5,6	23,5±9,4	41,5±10,5	0,7±0,6**	0,4±0,4	0,5±0,3
21	0,7±0,2	0,7±0,4*	0,7±0,3	29,0±7,2**	28,3±11,2**	31,9±8,4	0,4±0,3	0,5±0,3	0,3±0,2
28	0,9±0,3	0,3±0,2	0,5±0,3	14,7±2,4	19,0±7,9*	18,5±7,2	0,6±0,3	0,4±0,3	0,4±0,3

*Примечание: * - достоверность показателей по сравнению с исходными данными; ** - достоверность различий по сравнению с группой контроля*

Причем этот показатель у животных 2-й группы превышал контрольный в 2 раза, а у животных 3-й группы - более чем в 5 раз (различие статистически достоверно, $p < 0,05$). Количество лимфоцитов и остеокластов у животных всех групп являлось приблизительно одинаковым.

Через 7 дней отмечалась активизация пластических реакций, в результате чего происходило очищение костной раны и заполнение дефекта нижней челюсти формирующимся регенератом. Наибольшая пролиферативная активность в этот срок отмечалась у животных, подвергнутых воздействию ПЛИКД (рисунок 3.3 – а, б).

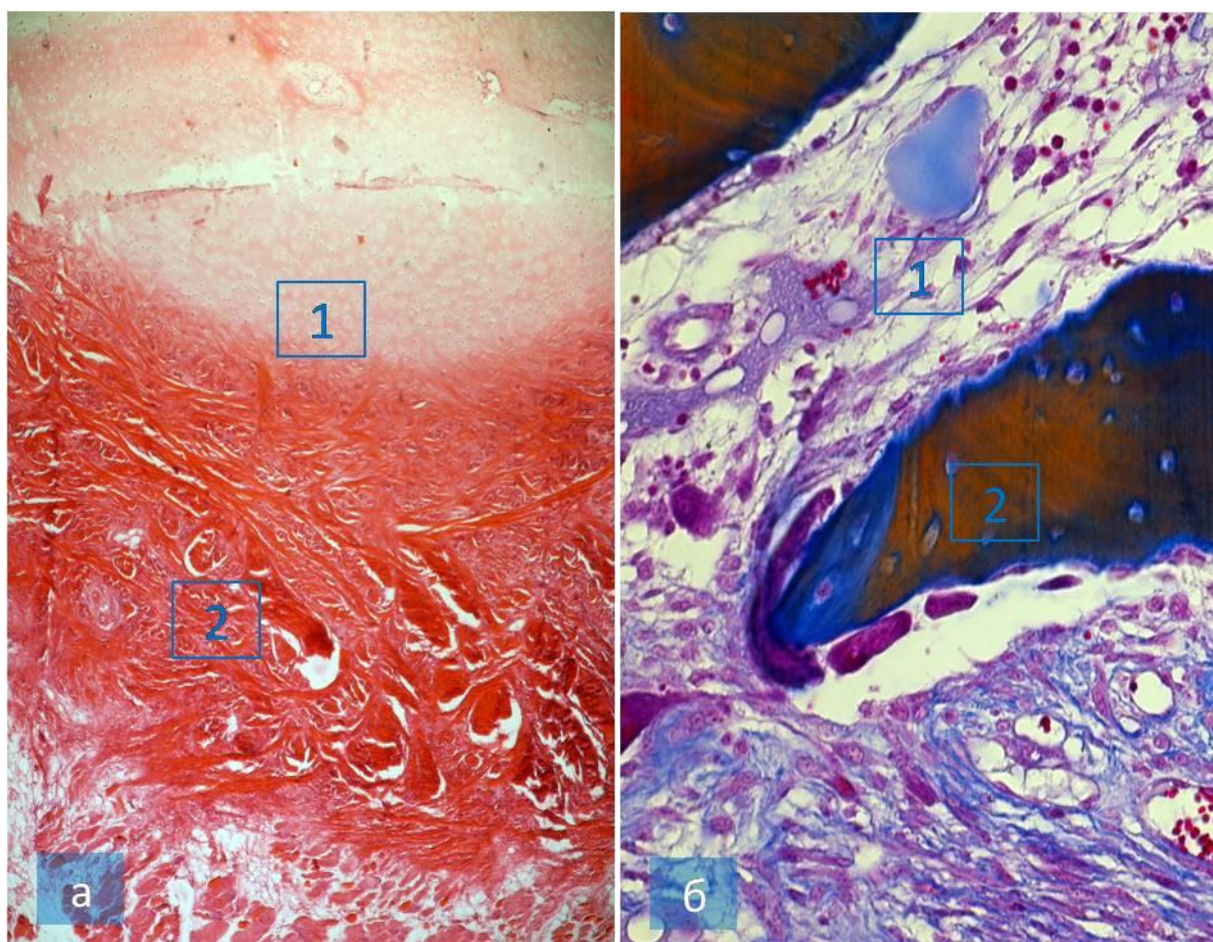


Рисунок 3.3 – Микропрепараты. Контрольная (а) и основная (б) группы.

Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 7 суток после начала эксперимента. а – костная мозоль, формирующаяся от периферии (1), к центру дефекта (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20; б – заполнение дефекта нижней челюсти формирующимся регенератом. Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 20

На 14-е сутки наблюдения изменялись как качественные характеристики, так и количественные показатели регенерата у животных опытной и контрольных серий. В 1-й и 2-й группах в этот период преобладали пролиферативные явления, костная полость частично заполнена эритроцитами, в некоторых участках - рыхлой волокнистой соединительной тканью. В 3-ей группе наблюдалось более интенсивное разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим количеством макрофагов и плюрипотентных

мезенхимальных клеток (рисунок 3.4 – а, б). Количество остеобластов по сравнению с исходным, заметно увеличивалось.

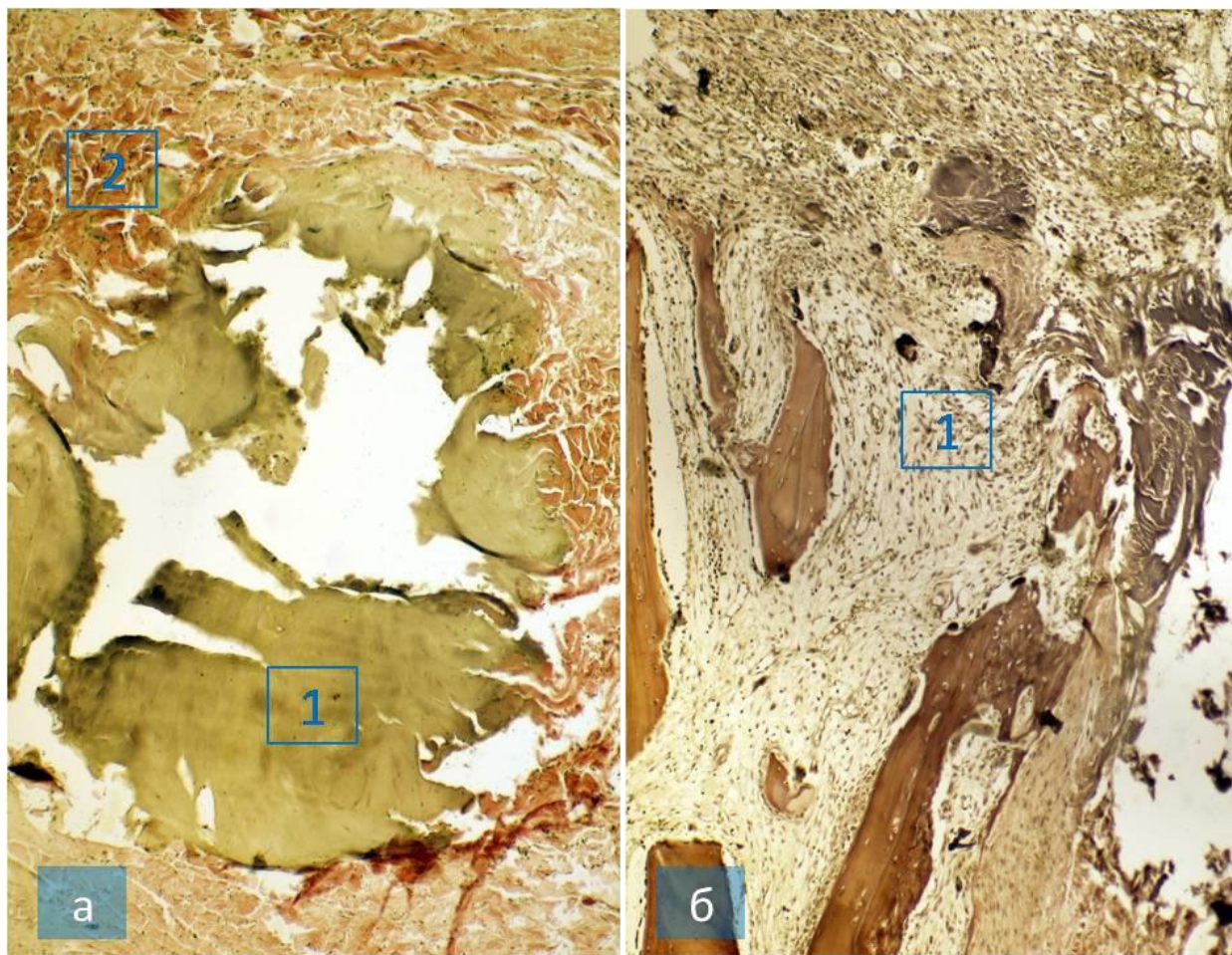


Рисунок 3.4 – Микропрепараты. Контрольная (а) и основная (б) группы. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 14 суток после начала эксперимента. а – костная мозоль в стадии организации, пролиферативные явления (1) по краям дефекта (2). Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20; б – интенсивное разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани (1) с большим количеством макрофагов и плюрипотентных мезенхимальных клеток. Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20

Напротив, у животных 3-й группы число остеобластов имело тенденцию к уменьшению. На некоторых участках дефекта прослеживался тонкий, но хорошо организованный периост, с внутренней поверхности наблюдался сформированный эндост с умеренно васкуляризированной рыхлой волокнистой

соединительной тканью, в которой наблюдались зрелые фибробласты, фиброциты, единичные макрофаги (рисунок 3.5 – а, б).

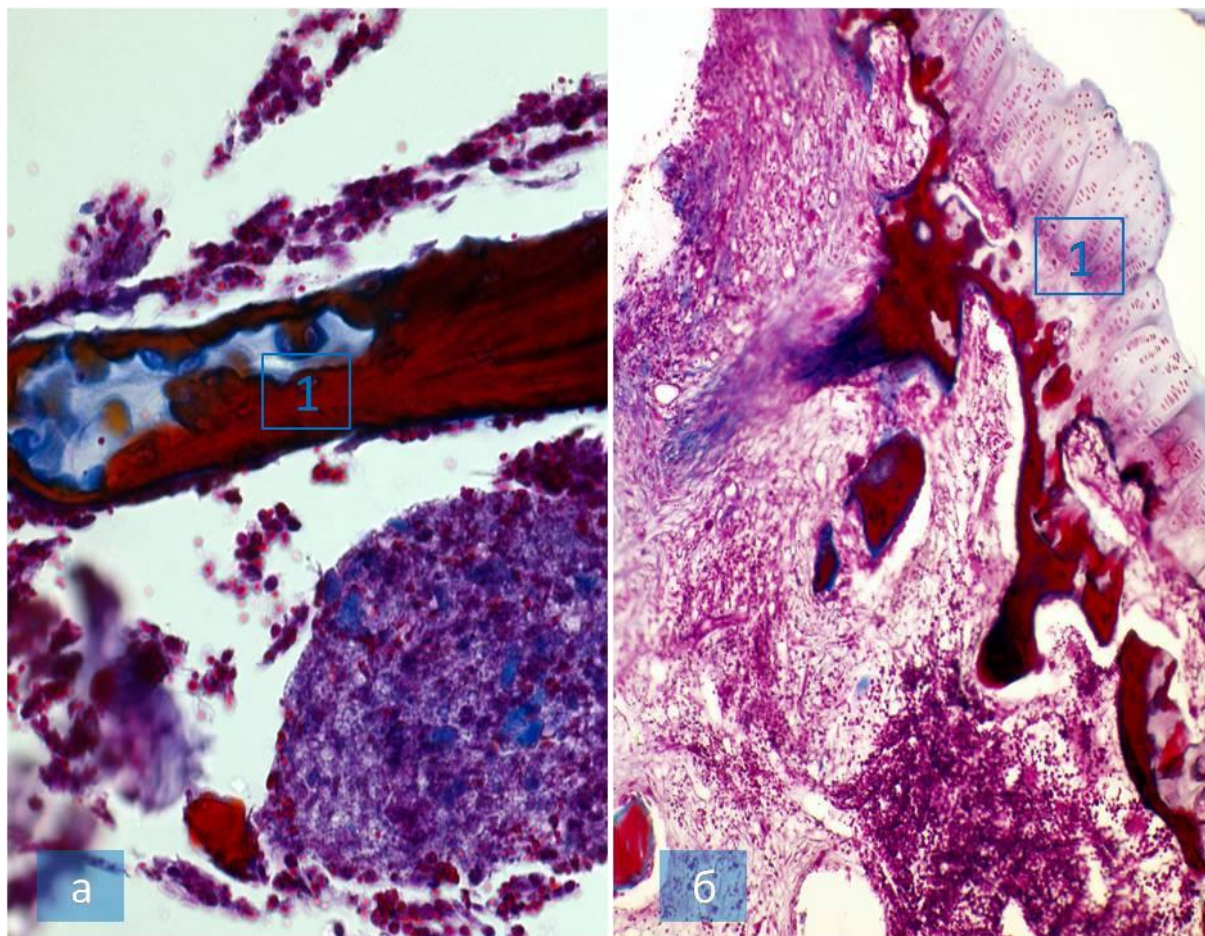


Рисунок 3.5 – Микропрепараты. Основная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 14 суток после начала эксперимента. а – тонкий, хорошо организованный периост (1), б – сформированный эндост (1) с умеренно васкуляризированной рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 20

На основании полученных данных можно предположить, что в условиях стимуляции ПЛИКД происходит более быстрая дифференцировка остеобластов в остециты. Образование первичной костной мозоли у животных 3-й группы происходило быстрее, нежели у животных 1-й и 2-й групп.

На 21-е сутки у животных контрольной группы отмечалась частичная консолидация переломов. В костной мозоли, соединяющей отломки нижней

челюсти, хорошо видны часто встречающиеся балочки, не связанные между собой и окруженные слоем остеобластов (рисунок 3.6. - а, б, в, г).

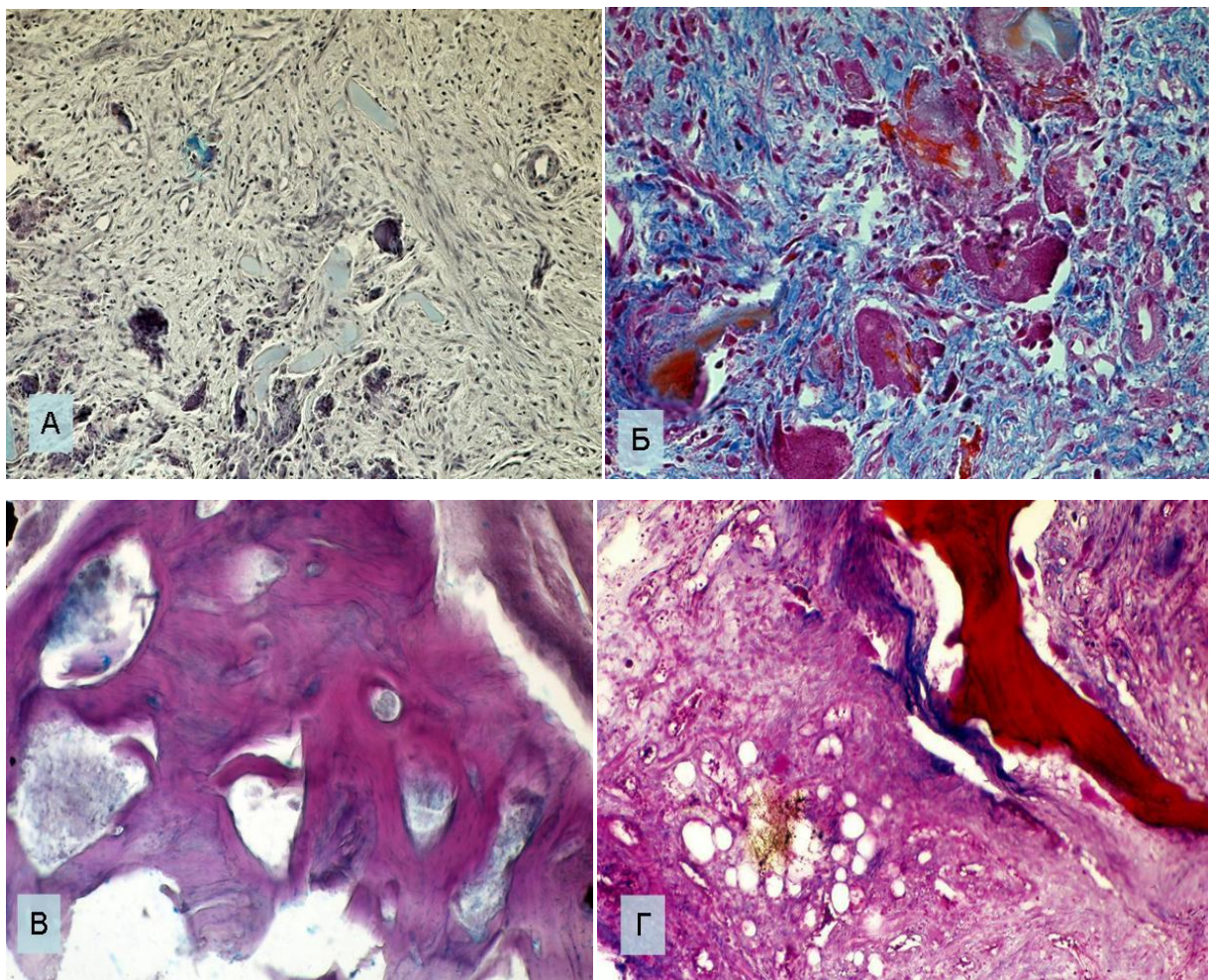


Рисунок 3.6 – Микропрепараты. Контрольная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 21 сутки после начала эксперимента. а – формирующаяся костная мозоль, видны не связанные между собой костные балочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20; б – энхондральное окостенение. Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 20; в – слияние костных балок между собой, образование петлевидных структур. Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20; г – большое количество остеобластов вокруг вновь образованных костных балок. Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 20

В балочках определялись равноудаленные линии роста кости. Межбалочные пространства заполнены малодифференцированной соединительной тканью, в которой наблюдались кровеносные сосуды

различного диаметра. Кое-где в зоне перелома встречались участки новообразованной хрящевой ткани (рисунок 3.7 – а, б).

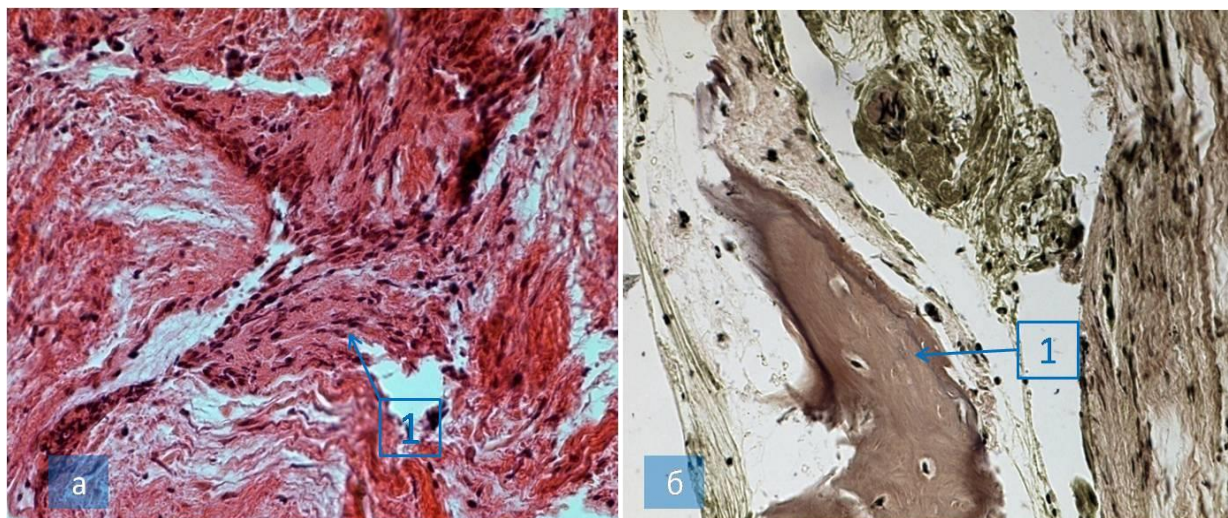


Рисунок 3.7 – Микропрепараты. Контрольная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 21 сутки после начала эксперимента. а – малодифференцированная соединительная ткань с участками новообразованной хрящевой ткани в межбалочных пространствах (1); б – равноудаленные линии роста кости (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20 (а), по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20 (б)

Следует отметить, что начиная с 21-х суток и до конца наблюдения, у животных контрольной группы отмечалось постепенное уменьшение бластных клеток в регенерате (рисунок 3.8 – а, б). У животных, подвергнутых воздействию ПЛИКД, периоды снижения активности остеобластов чередовались с периодами усиленной их пролиферации (15-е и 21-е сутки).

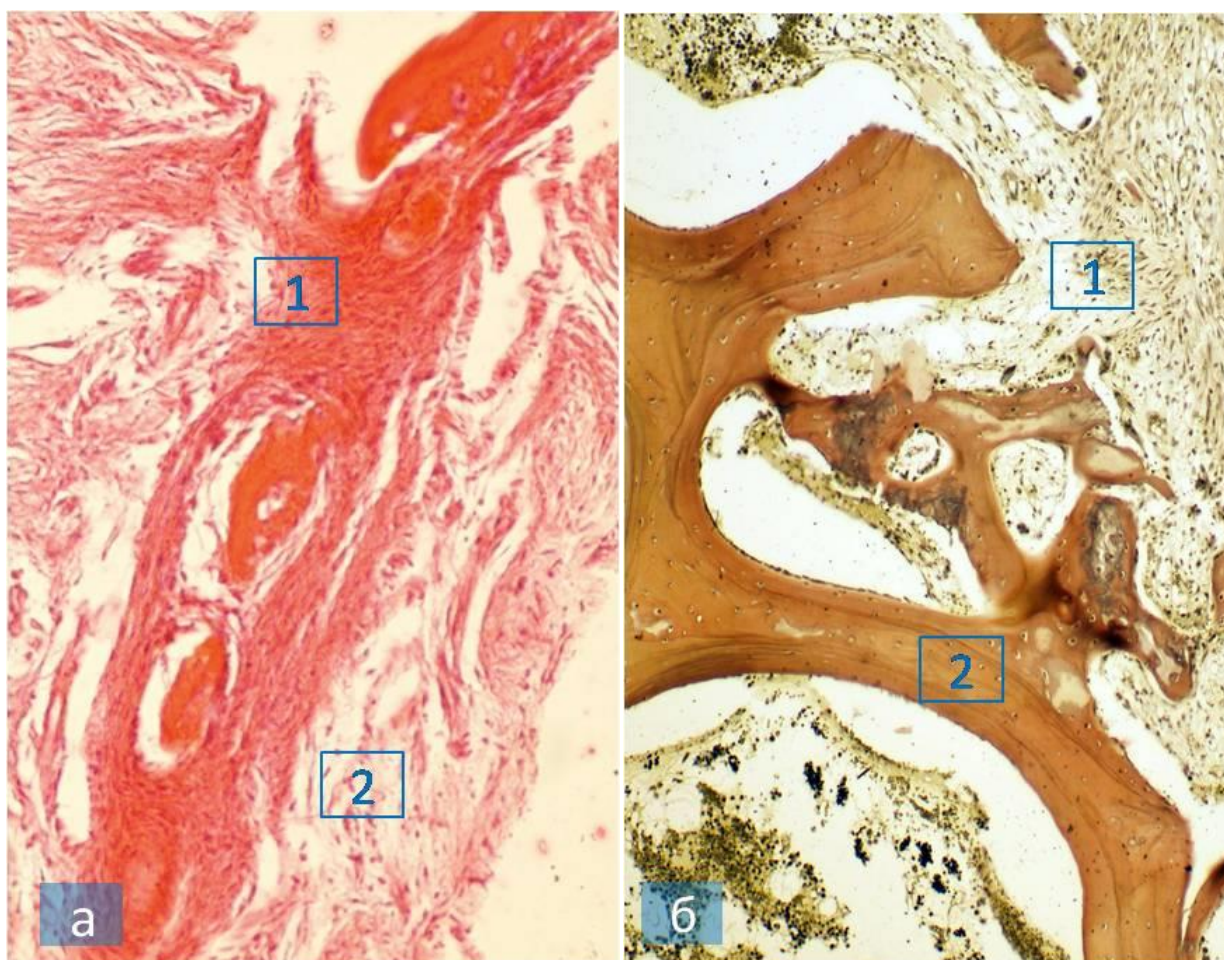


Рисунок 3.8 – Микропрепараты. Контрольная (а) и основная группа (б).

Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 21 сутки после начала эксперимента. а – уменьшение бластных клеток в регенерате (1,2); б – зоны усиленной пролиферации (1) остеобластов. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20 (а), по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 10 (б)

Спустя 28 суток у всех животных в костной ране преобладали продуктивные костеобразовательные процессы, в результате которых формировалась и перестраивалась первичная костная мозоль (рисунок 3.9 – а). В некоторых участках регенерата отмечалось появление единичных островков новообразованных костных балок (рисунок 3.9 – б), остеогенез которых, по-видимому, обусловлен проникновением фиброретикулярных элементов в костные каналы, окружающие рыхлую волокнистую соединительную ткань и изолированные островки хондроидной ткани, напоминающие губчатые структуры остеοидного строения. При электронно-микроскопическом

исследовании в этих участках идентифицировались многочисленные остеокласты.

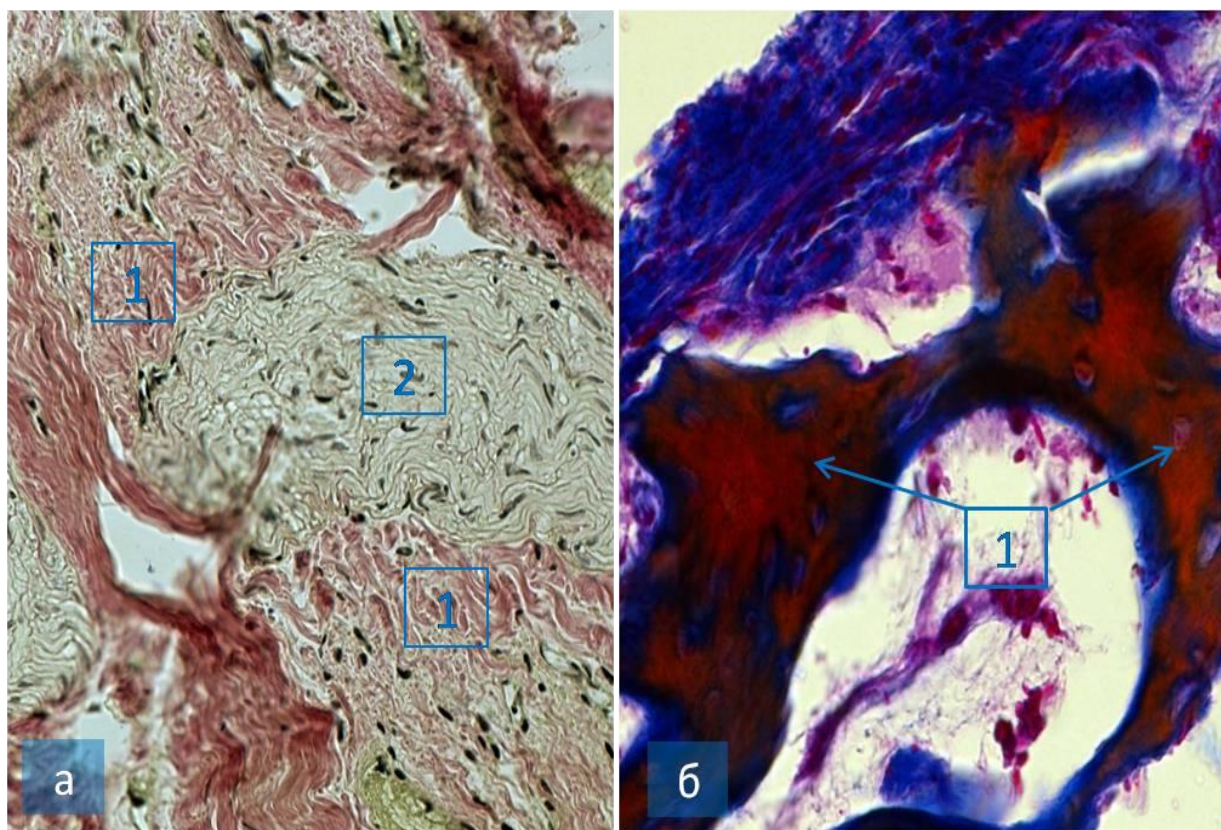


Рисунок 3.9 – Микропрепараты. Основная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 28 суток после начала эксперимента. а – формирование и перестройка первичной костной мозоли; б – проникновение фиброретикулярных элементов в костные каналы, окружающие рыхлую волокнистую соединительную ткань. Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20 (а); Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 20 (б)

Вместе с этим, в контрольной группе преобладали процессы резорбции межклеточного вещества, с характерным гофрированием по краям дефекта, особенно в местах усиленной резорбции костного матрикса, причем в непосредственной близости от зоны остеогенной ткани, как по эндоосту, так и по периосту, определялись неминерализованные остеониды (рисунок 3.10 – а, б). Также к этому сроку все еще обнаруживались явления отека и сосудистого стаза со слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрацией по периферии дефекта, которая к его центру сменялась макрофагально-фибробластической

инфильтрацией, с формированием пучков неоформленной соединительной ткани.

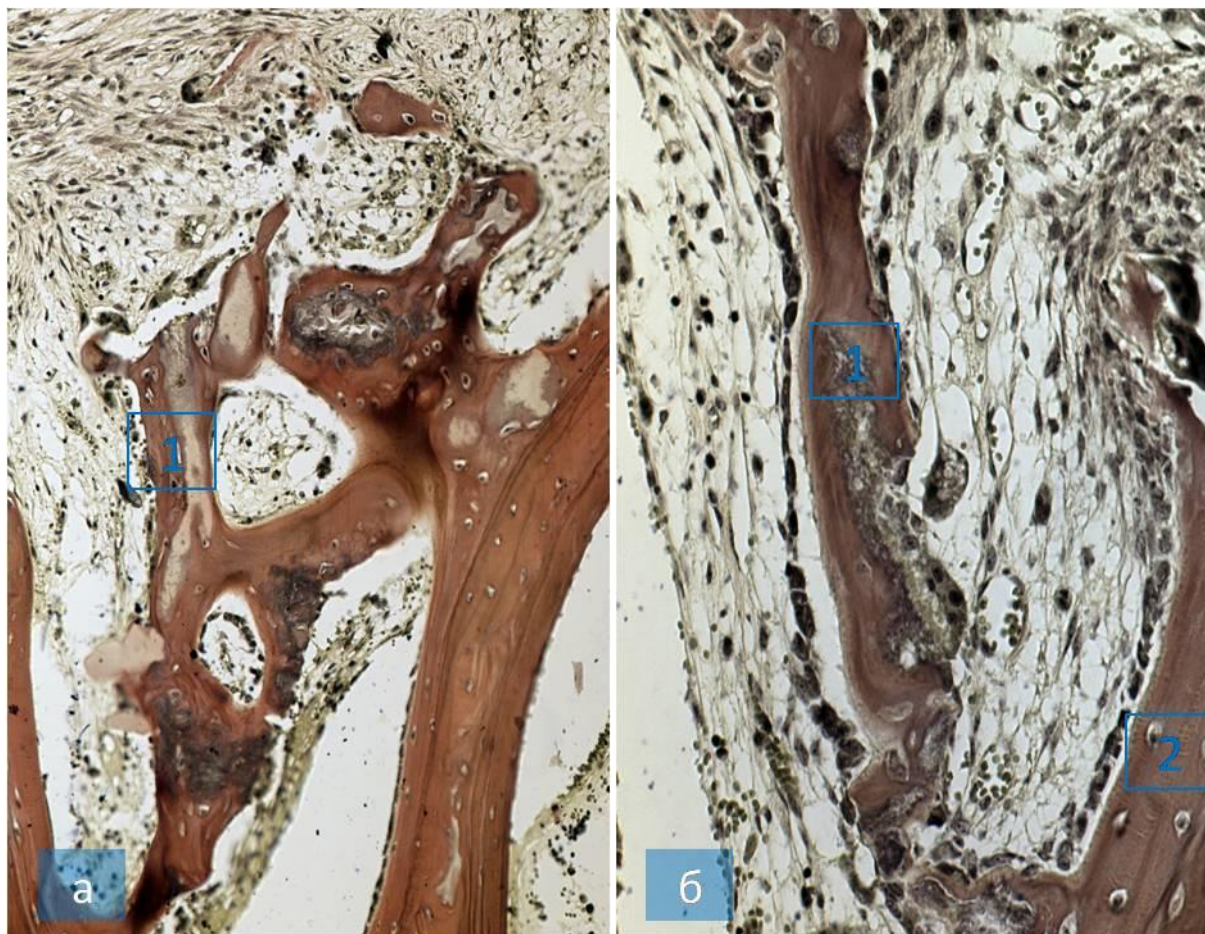


Рисунок 3.10 – Микропрепараты. Контрольная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 28 суток после начала эксперимента. а – резорбция межклеточного вещества, с характерным гофрированием по краям дефекта (1), б – неминерализованные остеиды (1), располагающиеся в непосредственной близости от зоны остеогенной ткани (2).

Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 10 (а), ок. 10, об. 20 (б)

В основной группе к данному сроку наблюдения определялась хорошо васкуляризированная фиброретикулярная ткань, в отдельных участках костные балки образованы в результате пролиферации и дифференциации остеобластов, которые мигрировали в сосудистые лакуны и располагались по их краю, образуя одноклеточный пласт с резко базофильными эндотелиоцитами, а также единичными микроскопическими очажками костного мозга (рисунок 3.11 – а,

б). Во всех обнаруженных фрагментах новообразованной кости обнаруживались зрелые пластинчатые костные структуры (рисунок 3.12 – а, б).

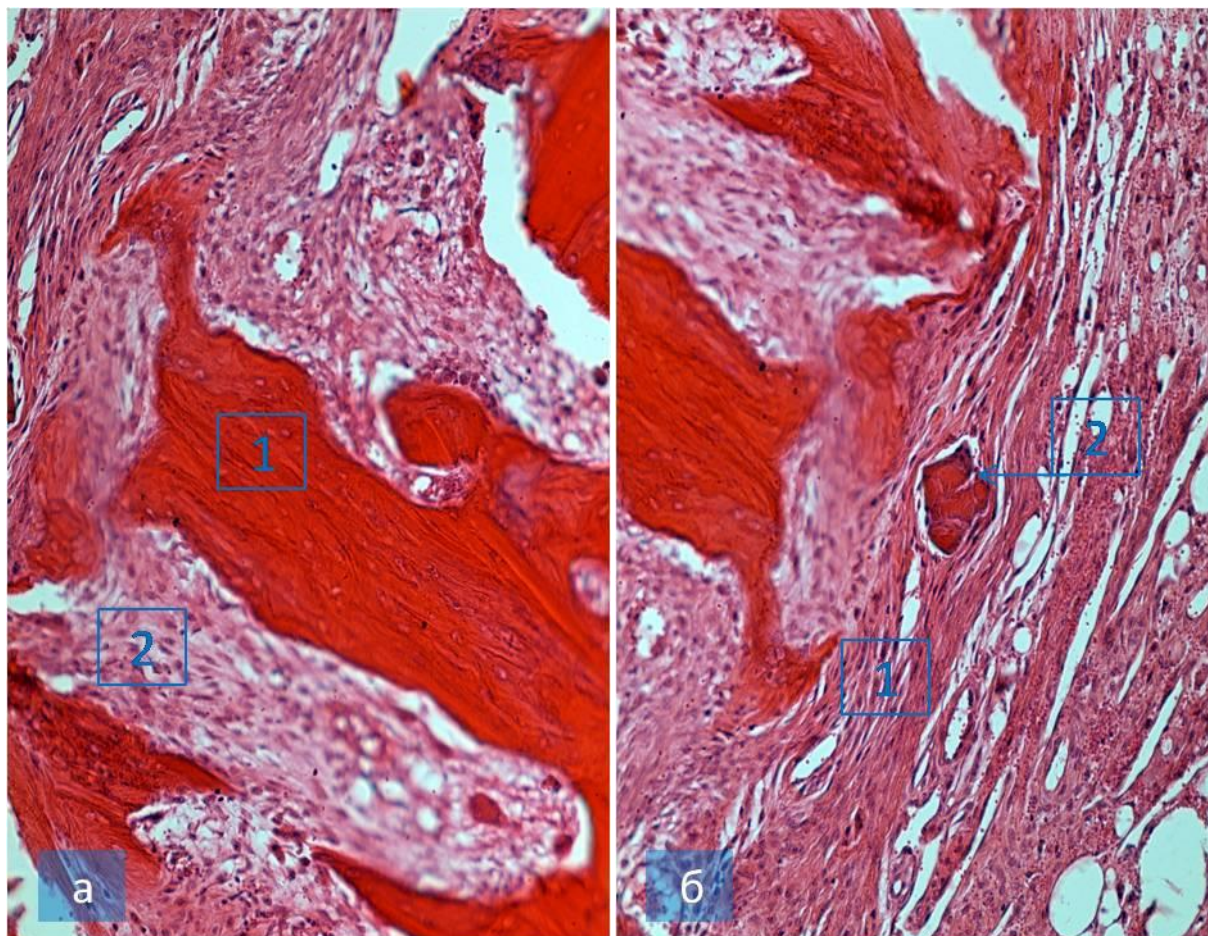


Рисунок 3.11 – Микропрепараты. Основная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 28 суток после начала эксперимента. а – васкуляризированная фиброретикулярная ткань, в которой костные балки (1) образованы в результате пролиферации и дифференциации остеобластов (2); б – одноклеточный пласт (1) с резко базофильными эндотелиоцитами, а также единичными микроскопическими очажками костного мозга (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20 (а, б)

Под влиянием ПЛИКД отчетливо активизировалось образование остеонидных балок с активизацией образования участков пролиферации красного костного мозга. Так, у животных 3-й группы через 60 суток в регенерате, представленном широкими связанными между собой костными балочками, имелось большое количество активных бластных элементов, между

которыми располагались узурь, заполненные камбиальными клетками периоста и остеобластами эндоста (рисунок 3.13).

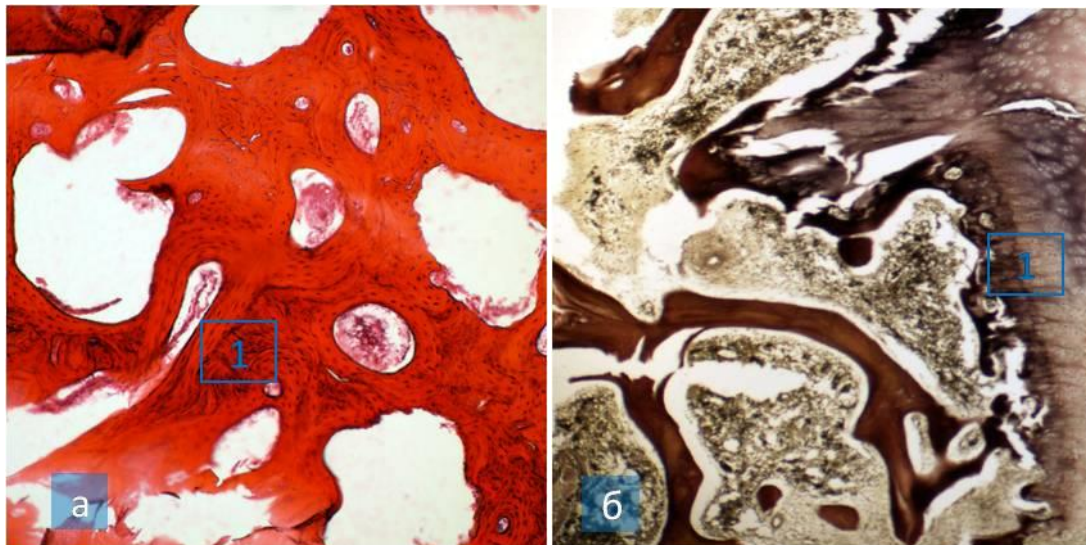


Рисунок 3.12 – Микропрепараты. Основная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 60 суток после начала эксперимента. а, б – зрелые пластинчатые костные структуры новообразованной кости (1). Окраска гематоксилином и эозином (а) и по Ван-Гизон. Ок.10, об.20 (а, б)

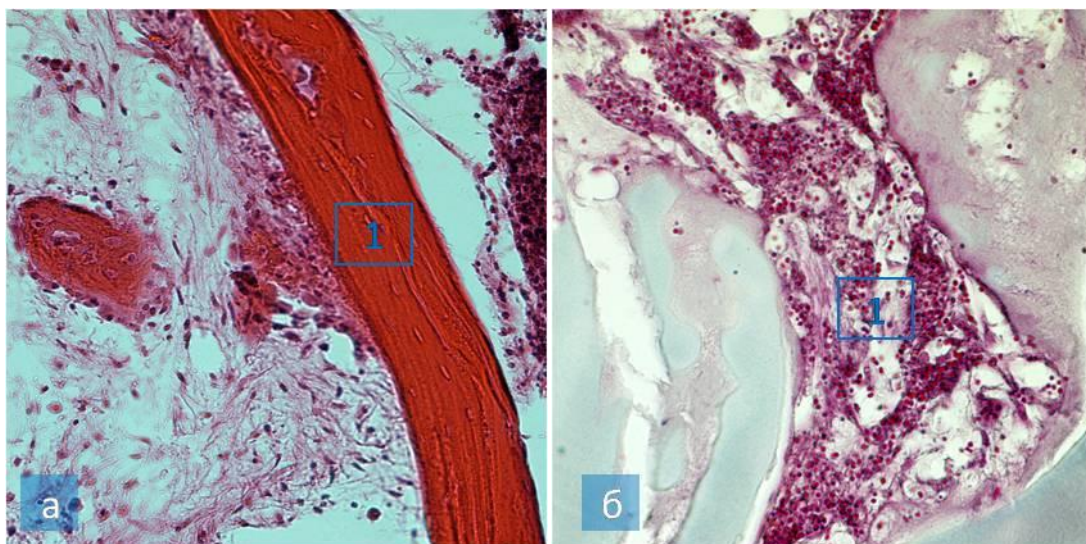


Рисунок 3.13 – Микропрепараты. Основная группа. Морфологическая картина в зоне перелома нижней челюсти через 60 суток после начала эксперимента. а – связанные между собой костные балки (1), б – узурь, заполненные камбиальными клетками периоста и остеобластами эндоста (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20 (а, б)

Консолидация переломов нижней челюсти у животных контрольной группы наблюдалась в среднем на 4-7 суток позднее, чем у животных 2-й и 3-й групп. Обобщая результаты морфологических исследований, сопоставляя качественные и количественные характеристики регенерата у контрольных и подопытных животных, удалось выявить стимулирующее действие излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности на репаративную регенерацию костной ткани, которое особенно отчетливо проявлялось в период пролиферации и дифференцировки остеогенных клеточных элементов.

Резюме

Таким образом, под влиянием излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности (3-я группа) улучшались условия течения репаративного остеогенеза и сокращались сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения (2-я группа) в раннем посттравматическом периоде приводило к усилению пролиферативной активности и более быстрой дифференцировке остеобластов в остециты. В условиях воздействия ПЛИКД выявлены особенности течения репаративной регенерации костной ткани - периоды стихания активности остеобластов чередовались с периодами усиленной их пролиферации. Более выраженное стимулирующее действие отмечено в третьей группе, где использовалось излучение полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности.

ГЛАВА 4.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОГО СПЕКТРА И ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

4.1. Исследование микробного спектра микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей

В результате микробиологического исследования от 68 больных ХОЧК выделено 355 штаммов, этиологически значимых микроорганизмов, составивших 29 видов бактерий из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Dichelobacter*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium*. Микробный спектр бактерий, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей, представлен в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Видовой состав микроорганизмов, выделенных при ХОЧК

Вид возбудителя	Количество штаммов	%	КОЕ/мл
Грамположительные бактерии			
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	8,16	$> 10^5$
<i>S. haemolyticus</i>	10	2,82	$> 10^5$
<i>S. hyicus</i>	9	2,54	$> 10^5$
<i>S. saccharolyticus</i>	7	1,97	$> 10^5$
<i>S. intermedius</i>	8	2,25	$< 10^5$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	7,32	$> 10^5$
<i>S. salivarius subspecies salivarius</i>	22	6,2	$> 10^5$
<i>S. vestibularis</i>	18	5,07	$> 10^5$
<i>S. gordonii</i>	18	5,07	$> 10^5$
<i>S. acidominimus</i>	18	5,07	$> 10^5$
<i>S. anginosus</i>	18	5,07	$> 10^5$
<i>S. sanguis</i>	5	1,41	$< 10^5$
<i>S. suis</i>	6	1,69	$< 10^5$
<i>S. uberis</i>	8	2,25	$< 10^5$

<i>S. parauberis</i>	10	2,82	$< 10^5$
<i>S. mitis</i>	8	2,25	$< 10^5$
<i>S. equinus</i>	4	1,13	$< 10^5$
<i>Clostridium difficile</i>	20	5,63	$> 10^5$
<i>C. septicum</i>	19	5,35	$> 10^5$
<i>C. innocum</i>	7	1,97	$< 10^5$
<i>Eubacterium lentum</i>	13	3,66	$> 10^5$
<i>E. limosum</i>	9	2,54	$< 10^5$
<i>Actinomyces naeslundii</i>	4	1,13	$< 10^5$
<i>Dichelobacter nodosus</i>	4	1,13	$< 10^5$
Грамотрицательные бактерии			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	6,76	$> 10^5$
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	18	5,07	$> 10^5$
<i>F. varium</i>	4	1,13	$< 10^5$
<i>F. mortiferum</i>	9	2,54	$< 10^5$
Итого	355	100	

Необходимо отметить, что из представленных микроорганизмов только 269 штаммов (75,77%) был выделен в количестве, учитываемым в качестве придания ему статуса возможного возбудителя инфекционного процесса, то есть 10^5 КОЕ/мл. Остальные бактерии, учитывая классические каноны бактериологии должны рассматриваться в качестве комменсалов. Вместе с тем, в данном исследовании представлялось интересным оценить свойства всех выделенных микроорганизмов, чтобы дополнительно убедиться в значимости уровня обсемененности, как критерия отбора выделяемых штаммов микроорганизмов.

Полученные данные свидетельствуют, что в общей структуре микроорганизмов при ХОЧК доминировали грамположительные бактерии, удельный вес которых составил 85,35% (303 штамма), что оказалось в 6 раз больше по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (14,65% и 52 штамма соответственно). Из числа грамположительных возбудителей ХОЧК на долю облигатно анаэробных бактерий пришлось около 30% штаммов, тогда как в группе грамотрицательных патогенов аналогичный показатель составил

58,2% (кратность увеличения удельного веса облигатно анаэробных бактерий – 1,94 раза). Суммарно на долю облигатных анаэробов пришлось 34% от общего количества изолированных штаммов возбудителей ХОЧК.

Удельный вес стафилококков, выделенных из гнойных очагов у больных хроническим остеомиелитом, суммарно составил 17%, что было в 3 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем для стрептококков. Из стафилококков этиологически значимыми возбудителями хронического остеомиелита оказались 4 вида, а именно: *S.aureus*, *S.hyicus*, *S.haemolyticus* и *S.saccharolyticus*. Золотистый стафилококк, традиционно считающийся основным причинным фактором хронического остеомиелита, был изолирован в 8,16% случаев от общего количества выделенных при ХОЧК бактерий, вследствие чего в общей структуре патогенов указанного заболевания, идентифицированных в настоящем исследовании, он занял 1 место. *S.aureus* имел наибольший удельный вес среди других видов рода *Staphylococcus*, стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов как аэробов, так и анаэробов.

Следует особо отметить, что такие виды стафилококков, как *S.hyicus*, *S.haemolyticus* и *S.saccharolyticus*, описаны в качестве этиологически значимых возбудителей ХОЧК впервые. Среди данных патогенов, наряду со *S. aureus*, коагулазоположительными видами являются *S. intermedius* и *S. hyicus*, что доказывает их сходство с вирулентностью *S.aureus* и потенциальную способность индуцировать патологический процесс. Достаточным патогенным потенциалом располагает и коагулазонегативный вид *S. haemolyticus*, способный гемолизировать эритроциты, а также, вероятно, разрушать и другие клетки макроорганизма.

Из 5 идентифицированных видов стафилококков подавляющее большинство являются аэробами или факультативными анаэробами. Исключение составляет *S.saccharolyticus*, являющийся единственным облигатно анаэробным видом из рода *Staphylococcus*.

Наиболее многочисленными возбудителями ХОЧК оказались представители рода *Streptococcus*, на долю которых пришлась почти половина от общего количества изолированных штаммов. При этом этиологически значимыми в развитии ХОЧК оказались 6 видов стрептококков, при доминирующей частоте встречаемости *S. pyogenes* – 7,32%. В то же время, остальные 38% штаммов стрептококков также, как и ранее у стафилококков, представлены видами, ранее не описанными в качестве возбудителей ХОЧК. В их числе оказались *S. salivarius subspecies salivarius*, *S. gordonii*, *S. vestibularis*, *S. anginosus*, *S. acidominimus*.

Частота встречаемости таких видов стрептококков, как *S. salivarius subspecies salivarius*, *S. gordonii*, *S. vestibularis*, *S. anginosus*, *S. acidominimus*, была в 1,1-1,5 раза ниже таковой для *S. pyogenes*, что свидетельствовало о конкурентоспособности указанных видов с общепризнанным возбудителем ХОЧК – *S. pyogenes*. Вместе с тем, удельный вес остальных стрептококков, выделенных в недостаточном титре при ХТО, а именно *S. parauberis*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. suis*, *S. equinus*, ниже аналогичного показателя для *S. pyogenes* в 2,5-8,3 раз.

Из 6 видов стрептококков, идентифицированных в качестве этиологически значимых возбудителей ХОЧК, только *S. pyogenes*, согласно «Определителю бактерий Берджи» [130], относятся к группе пиогенных стрептококков, что от общего количества изолированных штаммов данного рода составляло 21,7%. В то же время, остальные виды выделенных стрептококков, а именно *S. gordonii*, *S. anginosus*, *S. salivarius*, *S. vestibularis* относятся к подгруппе «Стрептококки ротовой полости». Удельный вес указанных патогенов от общего количества штаммов стрептококков составил 70%, то есть большинство. Отмеченное обстоятельство позволяет предположить, что участие указанных стрептококков ротовой полости в развитии ХОЧК возможно вследствие как гематогенного или лимфогенного заноса в патологически измененный участок челюстных костей, так и в результате их попадания туда при низком уровне гигиены полости рта.

Удельный вес *S. acidominimus*, входящих в подгруппу «Другие стрептококки», суммарно составил 15% от общего количества штаммов рода *Streptococcus*, что незначительно отличалось от аналогичного показателя для группы пиогенных стрептококков.

В целом, полученные результаты исследования относительно этиологической значимости видов рода *Streptococcus* в развитии ХОЧК свидетельствуют о том, что *S. pyogenes*, хотя и является доминирующим патогеном данного рода при остеомиелитах, отнюдь не может считаться единственным неоспоримым возбудителем данной патологии.

Часто при ХОЧК высевались спорообразующие облигатно анаэробные бактерии. Удельный вес представителей родов *Clostridium* spp. и *Eubacterium*, spp. в общей структуре этиологически значимых возбудителей ХОЧК составил 19,3%. Из них 14,5% пришлось на представителей рода *Clostridium*. Наиболее распространённым видом данного рода оказался *C. difficile* (5,63%). Он же оказался и самым частым возбудителем ХОЧК из всех клостридий. В 5,35% случаев из гнойного материала, взятого от больных ХОЧК, изолированы штаммы *C. septicum*.

На долю спорообразующих облигатно анаэробных представителей из рода *Eubacterium* пришлось 6,2%. Этиологически значимыми возбудителями ХОЧК из данного рода оказались только *E. lentum*, частота встречаемости которых составила 3,66%. Этиологическая значимость бактерий родов *Clostridium* и *Eubacterium* в развитии ХОЧК определяется, по-видимому, способностью указанных патогенов образовывать покоящиеся формы - споры, которые, как известно, могут длительное время сохранять жизнеспособность в неблагоприятных внешних условиях и прорасти при их устранении, что может обусловить рецидив гнойно-воспалительного процесса в костной ткани.

Этиологически значимые грамотрицательные возбудители ХОЧК были представлены 2 видами бактерий, относящихся к родам *Pseudomonas* и *Fusobacterium*. Из них наиболее часто от больных ХОЧК изолировались *P.aeruginosa* (6,76%). Указанные патогены уступали по частоте встречаемости

только *S. aureus*, *S. pyogenes*. Данный факт подтверждает мнение о том, что синегнойная палочка является лидирующим возбудителем ХОЧК из группы грамотрицательных бактерий.

Из рода *Fusobacterium* ХОЧК вызывали *F. necrogenes* частота встречаемости которых суммарно составила 5,07%.

При анализе количественного состава возбудителей остеомиелита у каждого из 68 больных ХОЧК установлено, что моноинфекция имела место в 35,3% случаев (24 человека). Из них у 14 больных ХОЧК (55,3%) гнойно-воспалительный процесс обусловлен у 10 пациентов *F. necrogenes* (71,4%).

У 44 больных ХОЧК (64,7%) воспалительный процесс инициирован бактериальными ассоциациями, состоящими из 2-4 патогенов. Так, ХОЧК, обусловленный двухкомпонентной ассоциацией бактерий, зарегистрирован у 22 больных (33,8%), вызванный трёхкомпонентной ассоциацией – у 12 больных (18,5%). Четырёхкомпонентные ассоциации возбудителей ХОЧК изолированы у 10 больных. Во всех ассоциациях имело место преобладание грамположительных бактерий над грамотрицательными, либо же эти ассоциации состояли только из грамположительных возбудителей ХОЧК.

Резюме

В результате проведенного исследования установлено, что при хроническом остеомиелите челюстных костей выявляются различные виды условно-патогенных бактерий - стафилококки, стрептококки, псевдомонады, клостридии, эубактерии, фузобактерии, дихелобактеры, актиномицеты, в том числе и такие виды, как *Staphylococcus hyicus*, *S. haemolyticus*, *S. saccharolyticus*, *Streptococcus gordonii*, *S. anginosus*, *S. vestibularis*, *S. salivarius*, *S. acidominimus*, *Clostridium difficile*, *C. septicum*, *Eubacterium lentum*, *E. limosum*, *Fusobacterium necrogenes*, ранее не описанными как возбудители хронического остеомиелита челюстных костей.

Доминирующими возбудителями ХОЧК являются *S. aureus*, *C. difficile*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa*. Среди возбудителей хронического остеомиелита челюстных костей имеет место преобладание грамположительных над грамотрицательными, факультативно анаэробных над облигатно анаэробными, а также бактериальных ассоциаций над монокультурами. Моноинфекция при ХОЧК обусловлена облигатно анаэробными бактериями родов *Fusobacterium* и *Eubacterium*.

4.2. Определение антикомплементарной активности микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей

Установлено, что микроорганизмы, выделенные из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей, способны подавлять факторы иммунной защиты организма человека, в частности, гуморальные. В таблице 4.2 приведены результаты исследования антикомплементарной активности (АКА) возбудителей ХОЧК.

Таблица 4.2 – Антикомплементарная активность возбудителей ХОЧК

Вид возбудителя	Кол-во штаммов	Частота АКА, %		
		5 CH ₅₀ /мл	10 CH ₅₀ /мл	20 CH ₅₀ /мл
Грамположительные бактерии				
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	100	67,3	27,91
<i>S. haemolyticus</i>	10	100	27,9	-
<i>S. hyicus</i>	9	100	22,2	-
<i>S. intermedius</i>	8	66,7	16,7	-
<i>S. saccharolyticus</i>	7	100	33,3	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	100	52,0	24,0
<i>S. salivarius subspecies salivarius</i>	22	100	54,2	12,5
<i>S. vestibularis</i>	18	100	38,9	11,1
<i>S. gordonii</i>	18	100	42,9	14,3
<i>S. acidominimus</i>	18	100	33,3	-

<i>S. anginosus</i>	18	100	35,3	11,8
<i>S. sanguis</i>	5	100	47,4	15,8
<i>S. suis</i>	6	100	40,0	-
<i>S. uberis</i>	8	85,7	28,6	-
<i>S. parauberis</i>	10	83,3	33,3	8,3
<i>S. mitis</i>	8	100	57,1	14,3
<i>S. equinus</i>	4	100	33,3	-
<i>Clostridium difficile</i>	20	100	67,9	32,1
<i>C. septicum</i>	19	100	28,9	-
<i>C. innocum</i>	7	100	47,6	19,0
<i>Eubacterium lentum</i>	13	100	35,7	7,1
<i>E. limosum</i>	9	100	37,5	12,5
<i>Actinomyces naeslundii</i>	4	80,0	20,0	-
<i>Dichelobacter nodosus</i>	4	66,7	33,3	-
Грамотрицательные бактерии				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	100	56,5	21,7
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	18	100	42,1	15,8
<i>F. mortiferum</i>	9	62,5	5,0	-
<i>F. varium</i>	4	60,0	20,0	-

Данные таблицы 4.2 позволяют сделать вывод о том, что АКА обладали все этиологически значимые возбудители ХОЧК. При этом частота встречаемости и выраженность АКА у разных видов бактерий была различной. Из 61 штамма стафилококков, изолированных при ХОЧК, АКА отмечена у 96,7% штаммов при использовании комплемента в концентрации 5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$. При указанной дозе комплемента АКА проявляли 100% штаммов *S. aureus*, *S. saccharolyticus*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus* и 66,7% штаммов *S. intermedius*. Именно последний представитель стафилококков выделен из раны в недостаточном количестве. По мере увеличения действующей концентрации комплемента частота АКА у представителей рода *Staphylococcus* имела выраженную тенденцию к снижению. Так, при дозе комплемента 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ АКА проявляли 66,7% *S. aureus*, 33,3% *S. saccharolyticus*, 22,2 % *S. hyicus*, 28,6% *S. haemolyticus* и 16,7% *S. intermedius*. По сравнению с частотой АКА при

концентрации комплемента 5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$, встречаемость штаммов, способных значительно инактивировать комплемент, в концентрации 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ снизилась для каждого вида, соответственно, в 1,5, 3,0, 4,5, 3,5 и 4,0 раза. При этом наибольшее количество штаммов, инактивирующих комплемент в дозе 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$, отмечено среди *S. aureus*. Частота встречаемости антикомплементарноактивных штаммов *S. aureus* при концентрации комплемента 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ превышала таковую для других видов стафилококков в 2-4 раза. Сопоставимую между собой частоту АКА при 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ комплемента проявляли *S. saccharolyticus* и *S. haemolyticus*, более сниженной частотой АКА характеризовались штаммы *S. hyicus*. При увеличении действующей концентрации комплемента в среде культивирования до 20 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ АКА проявляло только 29,6 % штаммов *S. aureus*.

Таким образом, из 4 видов этиологически значимых при хроническом остеомиелите челюстных костей видов стафилококков наибольшим антикомплементарным потенциалом обладали штаммы *S. aureus*, что согласуется с наибольшей частотой встречаемости данного вида при ХОЧК. Умеренно выраженной АКА располагали штаммы *S. saccharolyticus*, *S. haemolyticus* и *S. hyicus*, встречающиеся при хроническом остеомиелите в 2,3-3,9 раза реже по сравнению со *S. aureus*. Наименее выраженная АКА присуща штаммам *S. intermedius*, что согласовалось также с частотой встречаемости данного патогена при хроническом остеомиелите челюстных костей и его незначимым уровнем обсемененности ткани.

Из 164 штаммов стрептококков АКА при действующей концентрации комплемента 5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ проявляло 98,2% изолятов. У штаммов вида *S. uberis* АКА регистрировалась в 85,7% случаев, у *S. parauberis* – у 83,3%, у остальных, этиологически значимых при хроническом остеомиелите челюстных костей видов стрептококков – в 100% случаев. С увеличением содержания комплемента в среде инкубации до 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ частота встречаемости АКА у стрептококков снижалась. Наибольшая частота АКА при данных условиях отмечалась у *S. mitis*, *S. Salivarius subspecies salivarius* и *S. pyogenes*, у которых

инактивацию комплемента вызывало более половины тестируемых штаммов. Умеренную АКА при концентрации комплемента 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ проявляли такие виды стрептококков, как *S. sanguis* (47,4% штаммов), *S. gordonii* (42,9% штаммов), *S. suis* (40,0% штаммов), *S. vestibularis* (38,9%), *S. anginosus* (35,3%). Наименьшая частота встречаемости антикомплемментарноактивных штаммов отмечена у *S. parauberis*, *S. acidominimus*, *S. equinus* (33,3% соответственно) и у *S. uberis* (28,6%). При использовании комплемента в концентрации 20 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ АКА проявляло 24,0 % штаммов *S. pyogenes*, 15,8% - *S. sanguis*, 14,3 % - *S. gordonii* и *S. mitis*, что соответственно в 4,2, 6,3 и 7,0 раз меньше по сравнению с аналогичными показателями при действующей дозе комплемента 5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$. Для *S. salivarius subspecies salivarius* эта кратность снижения составила 8,0 раз, для *S. anginosus* – 8,5 раз, для *S. vestibularis* – 9,0 раз, для *S. parauberis* – 10,0 раз. Другие виды стрептококков, а именно: *S. suis*, *S. uberis*, *S. acidominimus* и *S. equinus* – при концентрации комплемента 20 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$ АКА не проявляли.

В целом, полученные данные свидетельствуют о значительном антикомплемментарном потенциале представителей рода *Streptococcus*. Установленная в ходе исследования способность наиболее выражена при низких концентрациях комплемента и сохранялась при повышении концентрации у особо патогенных видов.

Высокая частота АКА зарегистрирована у спорообразующих облигатно анаэробных бактерий – клостридий и эубактерий. При наименьшей действующей концентрации комплемента (5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$) АКА проявляло 100% штаммов указанных патогенов. Вместе с тем, частота АКА существенно уменьшалась при увеличении действующей дозы комплемента до 10 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$. При указанных условиях опыта наибольшая частота АКА зарегистрирована у штаммов *C. difficile* (67,9%). Среди штаммов *C. innocum*, *E. limosum* и *E. lentum* данный показатель составил 47,6 %, 37,5 % и 35,7 % соответственно, что оказалось в 2,1, 2,7 и 2,8 раза ниже аналогичного показателя при действующей концентрации комплемента 5 $\text{CH}_{50}/\text{мл}$. В то же время, для *C. difficile* данная кратность снижения составила 1,47 раза, что подтверждает наибольший

патогенный потенциал *C. difficile* по сравнению с другими клостридиями и эубактериями. Наименьшая частота АКА при концентрации комплемента 10 CH₅₀/мл отмечена в отношении *C. septicum* – 28,9 % штаммов. Кратность снижения по сравнению с аналогичным показателем для *C. difficile* составила 2,3 раза.

При увеличении содержания комплемента в среде инкубации до 20 CH₅₀/мл установлено, что инактивацию комплемента вызывало 32,1 % штаммов *C. difficile*, 19,0 % - *C. innocum*, 12,5 % - *E. limosum* и 7,1 % штаммов *E. lentum*. Среди *C. septicum* АКА при указанных условиях не выявлена. Полученные данные свидетельствуют о широком распространении АКА среди представителей родов *Clostridium* и *Eubacterium*, являющихся этиологически значимыми возбудителями хронического остеомиелита челюстных костей.

Высокая АКА зарегистрирована среди штаммов *P. aeruginosa*: так, если при концентрации комплемента 5 CH₅₀/мл АКА проявляло 100% штаммов данного возбудителя, то при концентрациях 10 CH₅₀/мл и 20 CH₅₀/мл – 56,5 % и 21,7 % соответственно. Отмеченные частоты АКА в последних случаях сопоставимы с аналогичными показателями для таких возбудителей хронического остеомиелита, как *S. aureus*, *S. pyogenes* и *C. difficile*. Выраженность АКА у *P. aeruginosa* согласуется также с частотой встречаемости данного патогена в качестве этиологически значимого возбудителя ХОЧК.

Среди фузобактерий наибольшая частота АКА выявлена в отношении *F. necrogenes*. Из 18 изолированных штаммов данного патогена АКА при действующей дозе комплемента 5 CH₅₀/мл проявляло 100% изолятов, при 10 CH₅₀/мл – 42,1%, при 20 CH₅₀/мл – 21, 7%. В то же время, у *F. mortiferum* и *F. varium* АКА при 5 CH₅₀/мл комплемента регистрировалась, соответственно, в 62,5% и 60,3% случаев, при концентрации комплемента 10 CH₅₀/мл – в 25,2% и 20,2% случаев соответственно. При дозе комплемента 20 CH₅₀/мл АКА среди штаммов *F. mortiferum* и *F. varium* не регистрировалась. Сходную с *F. mortiferum* и *F. varium* АКА проявляли изоляты *Actinomyces naeslundii* и

Dichelobacter nodosus. При наименьшей действующей концентрации комплемента частота АКА указанных облигатно анаэробных бактерий составила 80,0 % и 66,7 %, при дозе комплемента 10 CH₅₀/мл – 20,8% и 33,3% соответственно.

Сравнительный анализ АКА в зависимости от видовой принадлежности возбудителей остеомиелита позволил отметить, что наиболее выраженной способностью инактивировать комплемент обладали *S. aureus* и *C. difficile*. Менее выраженную АКА проявляли *S. pyogenes*, *S. mitis*, *S. salivarius subspecies salivarius* и *P. aeruginosa*. Очевидно, что в условиях патологического очага АКА бактериальных ассоциаций суммируется, что позволяет возбудителям хронического остеомиелита челюстных костей успешно противостоять защитным силам микроорганизма.

Таким образом, этиологически значимые возбудители ХОЧК обладают АКА, выраженность которой видоспецифична. Наибольшим антикомплементарным потенциалом владеют *S. aureus*, *C. difficile*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa*.

4.3. Определение антилизотимной активности микроорганизмов, выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей

Результаты изучения АЛА микроорганизмов, выделенных при хроническом остеомиелите представлены в таблице 4.3. Показано, что способностью инактивировать лизоцим обладали все выделенные из воспалительных очагов бактерии. Вместе с тем, частота встречаемости АЛА в пределах конкретного вида патогена существенно варьировала. Так, из 61 штамма стафилококков АЛА была отмечена в 98,4% случаев. При этом у таких видов, как *S. aureus*, *S. saccharolyticus*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus* АЛА обладало 100 % изолятов, тогда как у *S. intermedius* – 83,3 %. Наиболее выраженная

АЛА была зарегистрирована у штаммов *S. aureus*, у которых средний показатель интенсивности АЛА составил $0,309 \pm 0,015$ мкг/мл ед. опт.плотн.

Таблица 4.3 – Антилизотимная активность ХОЧК

Вид возбудителя	Кол-во штаммов	Частота АЛА, %	АЛА, мкг/мл ед. опт. плотн.
Грамположительные бактерии			
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	100	$0,295 \pm 0,023$
<i>S. haemolyticus</i>	10	100	$0,097 \pm 0,005$
<i>S. hyicus</i>	9	100	$0,144 \pm 0,009$
<i>S. intermedius</i>	8	66,7	$0,108 \pm 0,006$
<i>S. saccharolyticus</i>	7	100	$0,165 \pm 0,008$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	100	$0,296 \pm 0,015$
<i>S. salivarius subspecies salivarius</i>	22	100	$0,184 \pm 0,009$
<i>S. vestibularis</i>	18	100	$0,198 \pm 0,010$
<i>S. gordonii</i>	18	100	$0,170 \pm 0,009$
<i>S. acidominimus</i>	18	100	$0,103 \pm 0,005$
<i>S. anginosus</i>	18	100	$0,188 \pm 0,0095$
<i>S. sanguis</i>	5	100	$0,162 \pm 0,008$
<i>S. suis</i>	6	100	$0,096 \pm 0,005$
<i>S. uberis</i>	8	85,7	$0,085 \pm 0,004$
<i>S. parauberis</i>	10	83,3	$0,106 \pm 0,005$
<i>S. mitis</i>	8	100	$0,090 \pm 0,004$
<i>S. equinus</i>	4	100	$0,095 \pm 0,010$
<i>Clostridium difficile</i>	20	100	$0,283 \pm 0,016$
<i>C. septicum</i>	19	100	$0,078 \pm 0,003$
<i>C. innocum</i>	7	100	$0,250 \pm 0,013$
<i>Eubacterium lentum</i>	13	100	$0,137 \pm 0,009$
<i>E. limosum</i>	9	100	$0,109 \pm 0,007$
<i>Actinomyces naeslundii</i>	4	80,0	$0,095 \pm 0,006$
<i>Dichelobacter nodosus</i>	4	66,7	$0,076 \pm 0,005$
Грамотрицательные бактерии			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	100	$0,239 \pm 0,012$
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	18	100	$0,148 \pm 0,008$
<i>F. mortiferum</i>	9	62,5	$0,106 \pm 0,007$
<i>F. varium</i>	4	60,0	$0,088 \pm 0,009$

По сравнению с золотистым стафилококком АЛА *S. saccharolyticus* оказалась ниже в 1,9 раза, *S. hyicus* – в 2,5 раза, АЛА *S. haemolyticus* и *S. intermedius* – в 4,0 и 2,9 раз соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о наибольшем патогенном потенциале у *S. aureus*.

Среди стрептококков АЛА у 100% изолированных штаммов выявлена среди таких видов, как *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S. sanguis*, *S. salivarius subspecies salivarius*, *S. vestibularis* и *S. equinus*. У остальных представителей данного рода частота АЛА колебалась в пределах 70-85%. Наименьшее количество антилизосимозоактивных штаммов было выявлено среди *S. mitis* (71,4 %). Частота встречаемости АЛА у стрептококков коррелировала с её интенсивностью для конкретного вида. Так, для *S. pyogenes* интенсивность АЛА составила $0,296 \pm 0,015$ мкг/мл ед. опт.плотн., что существенно не отличалось от аналогичного показателя для *S. aureus*. В то же время, по сравнению со *S. pyogenes*, интенсивность АЛА для *S. gordonii* оказалась ниже в 1,5 раза, для *S. anginosus* – в 1,57 раза, для *S. sanguis* – в 1,8 раза, для *S. salivarius subspecies salivarius* и *S. vestibularis* – в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Интенсивность АЛА для других стрептококков была ещё более низкой. Наименьший показатель АЛА зарегистрирован для штаммов *S. uberis* – $0,085 \pm 0,004$ мкг/мл ед. опт.плотн. (кратность снижения по сравнению с аналогичным показателем для *S. pyogenes* – 3,5 раза).

Среди клостридий АЛА в 100 % случаев выявлялась среди изолятов *C. difficile* и *C. innocum*, тогда как для *C. septicum* встречаемость АЛА составила 85,7 %. Наиболее интенсивно лизоцим инактивировали штаммы *C. difficile* – $0,283 \pm 0,016$ мкг/мл ед. опт.плотн. Вместе с тем, указанная интенсивность АЛА уступала таковой для *S. aureus* и *S. pyogenes*, хотя и не достоверно. Менее выраженную интенсивность АЛА демонстрировали штаммы *C. innocum* – $0,250 \pm 0,013$ мкг/мл ед. опт.плотн., что было в 1,13 раза меньше против интенсивности АЛА для *C. difficile* ($p > 0,05$). Наименьшая интенсивность АЛА была зарегистрирована для изолятов *C. septicum* – $0,078 \pm 0,003$ мкг/мл ед. опт.плотн., что оказалось в 3,6 раза ниже аналогичного показателя для *C.*

difficile. Умеренной АЛА характеризовались штаммы эубактерий. Частота способности инактивировать лизоцим у данных патогенов колебалась в пределах 79-75 %. Более значительной АЛА обладали изоляты *E. lentum* – $0,137 \pm 0,009$ мкг/мл ед. опт.плотн., против $0,109 \pm 0,007$ мкг/мл ед. опт. плотн. для *E. limosum*.

Выраженную АЛА проявляли изоляты синегнойной палочки. При частоте АЛА 100%, средняя интенсивность её составила $0,239 \pm 0,012$ мкг/мл ед. опт. плотн. В целом, по АЛА синегнойная палочка уступала лишь *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *C. innocum*. Умеренной АЛА характеризовались другие виды, в частности, *F. necrogenes*, *F. mortiferum*, *A. naeslundii* и *D. nodosus*.

Таким образом, возбудители хронического остеомиелита челюстных костей обладают АЛА с видоспецифической частотой проявления и интенсивностью. Наиболее выраженной АЛА обладают *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile*.

4.4. Определение антииммуноглобулиновой активности выделенных из очагов воспаления при хроническом остеомиелите челюстных костей

Установлено, что бактерии, выделенные из воспалительных очагов у больных хроническим остеомиелитом, обладают АИА, проявляющейся в способности разрушать иммуноглобулины классов М, G и А. Результаты проведенного нами исследования систематизированы в таблице 4.4.

Данные, представленные в таблице свидетельствуют, что АИА является видоспецифическим свойством, что проявляется различной интенсивностью и направленностью способности инактивировать иммуноглобулины у различных возбудителей ХОЧК.

В группе стафилококков достоверной способностью инактивировать все 3 класса иммуноглобулинов обладали виды *S. aureus*, *S. saccharolyticus*, *S. hyicus* и *S. haemolyticus*. Для *S. intermedius* статистически значимая АИА регистрировалась только в отношении иммуноглобулина А.

Таблица 4.4 – Антииммуноглобулиновая активность возбудителей ХОЧК

Вид возбудителя	Кол-во штаммов	Диаметр зоны преципитации (мм)		
		Анти-Ig G	Анти-Ig M	Анти-Ig A
Грамположительные бактерии				
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	14,8 $\pm$ 0,55*	10,2 $\pm$ 0,4*	12,3 $\pm$ 0,5*
<i>S. haemolyticus</i>	10	16,9 $\pm$ 0,47*	10,1 $\pm$ 0,4*	11,2 $\pm$ 0,7*
<i>S. hyicus</i>	9	15,6 $\pm$ 0,72*	10,6 $\pm$ 0,9*	11,9 $\pm$ 0,5*
<i>S.intermedius</i>	8	18,4 $\pm$ 1,1	10,5 $\pm$ 0,53	12,7 $\pm$ 0,7*
<i>S. saccharolyticus</i>	7	16,5 $\pm$ 0,82*	9,6 $\pm$ 0,48*	12,7 $\pm$ 0,6*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	15,8 $\pm$ 0,79*	9,5 $\pm$ 0,47*	12,0 $\pm$ 0,6*
<i>S. subspecies salivarius</i>	22	16,2 $\pm$ 0,85*	9,7 $\pm$ 0,6*	12,5 $\pm$ 0,75*
<i>S. vestibularis</i>	18	17,0 $\pm$ 0,8*	9,9 $\pm$ 0,5*	12,5 $\pm$ 0,7*
<i>S. gordonii</i>	18	17,0 $\pm$ 0,85*	9,9 $\pm$ 0,5*	13,5 $\pm$ 0,8
<i>S. acidominimus</i>	18	18,9 $\pm$ 0,95	10,6 $\pm$ 0,64	12,4 $\pm$ 0,65*
<i>S. anginosus</i>	18	19,5 $\pm$ 0,98	10,2 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,75*
<i>S. sanguis</i>	5	16,7 $\pm$ 0,84*	10,7 $\pm$ 0,64	11,9 $\pm$ 0,6*
<i>S. suis</i>	6	17,0 $\pm$ 0,85*	10,3 $\pm$ 0,52	11,7 $\pm$ 0,5*
<i>S. uberis</i>	8	18,3 $\pm$ 0,91	10,5 $\pm$ 0,6	13,0 $\pm$ 0,8
<i>S. parauberis</i>	10	17,0 $\pm$ 0,83*	9,8 $\pm$ 0,5*	13,5 $\pm$ 0,9
<i>S. mitis</i>	8	17,5 $\pm$ 0,9	10,8 $\pm$ 0,65	12,6 $\pm$ 0,63*
<i>S. equinus</i>	4	18,6 $\pm$ 0,93	10,7 $\pm$ 0,55	14,2 $\pm$ 0,85
<i>Clostridium difficile</i>	20	16,8 $\pm$ 0,85*	9,7 $\pm$ 0,49*	11,6 $\pm$ 0,58*
<i>C. septicum</i>	19	19,7 $\pm$ 1,2	11,0 $\pm$ 0,8	13,5 $\pm$ 0,8
<i>C. innocum</i>	7	17,1 $\pm$ 0,86*	9,9 $\pm$ 0,5*	12,3 $\pm$ 0,62*
<i>Eubacterium lentum</i>	13	18,3 $\pm$ 1,1	10,6 $\pm$ 0,6	14,0 $\pm$ 1,0
<i>E. limosum</i>	9	17,9 $\pm$ 1,0	9,7 $\pm$ 0,5*	13,7 $\pm$ 0,9
<i>Actinomyces naeslundii</i>	4	17,5 $\pm$ 0,88	9,8 $\pm$ 0,49*	12,3 $\pm$ 0,62*
<i>Dichelobacter nodosus</i>	4	19,0 $\pm$ 1,1	11,2 $\pm$ 0,67	13,4 $\pm$ 0,67*
Грамотрицательные бактерии				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	16,0 $\pm$ 0,82*	9,5 $\pm$ 0,47*	11,8 $\pm$ 0,6*
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	18	16,8 $\pm$ 0,8*	9,7 $\pm$ 0,5*	12,5 $\pm$ 0,6*
<i>F. mortiferum</i>	9	17,7 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 0,67	12,3 $\pm$ 0,57*
<i>F. varium</i>	4	18,4 $\pm$ 1,1	10,5 $\pm$ 0,63	12,9 $\pm$ 0,65
Контроль	-	20,2 $\pm$ 1,0	11,5 $\pm$ 0,6	14,7 $\pm$ 0,7

Примечание: * - $p < 0,05$; p рассчитано по отношению к контролю

Более детальный анализ показал, что наиболее выраженная АИА характерна для *S. aureus*. Вместе с тем, АИА *S. aureus* достоверных различий с аналогичной способностью для *S. saccharolyticus*, *S. hyicus* и *S. haemolyticus* не имела, что позволяет считать антииммуноглобулиновый потенциал указанных патогенов сопоставимым.

Среди стрептококков статистически достоверная способность инактивировать 3 класса иммуноглобулинов была присуща *S. pyogenes*, *S. salivarius subspecies salivarius* и *S. vestibularis*. Два класса различных иммуноглобулинов инактивировали *S. gordonii*, *S. sanguis*, *S. suis*, *S. parauberis*. Один класс иммуноглобулинов инактивировали *S. anginosus*, *S. mitis* и *S. acidominimus*. Не зарегистрировано статистически достоверной АИА в отношении *S. uberis* и *S. equinus*.

У клостридий *Clostridium* АИА была отмечена у изолятов *C. difficile* и *C. innocum*. Указанные бактерии вызывали статистически достоверную инактивацию иммуноглобулинов классов М, G и А. При этом существенной разницы в АИА *C. difficile* и *C. innocum* не выявлено. Не отмечено значимой АИА для *C. septicum*, *E. lentum* и *F. varium*. Инактивацию 1 класса иммуноглобулинов вызывали такие виды микроорганизмов, как *F. mortiferum*, *E. limosum*, *A. naeslundii*, *D. nodosus*. Значительный антииммуноглобулиновый потенциал регистрировался у возбудителей ХОЧК *P. aeruginosa* и *F. necrogenes*, которые вызывали инактивацию всех 3 классов иммуноглобулинов. При этом АИА *P. aeruginosa* была более выражена, хотя и не достоверно.

Таким образом, этиологически значимые возбудители ХОЧК обладают АИА, проявляющейся в способности инактивировать иммуноглобулины классов М, G и А. АИА является видоспецифическим свойством и наиболее выражена у *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *P. aeruginosa*. Менее существенной АИА обладают *S. saccharolyticus*, *S. hyicus*, *S. haemolyticus*, *S. salivarius subspecies salivarius*, *S. vestibularis*, *F. necrogenes* и другие возбудители ХОЧК.

Резюме

Таким образом, микроорганизмы, высеваемые при хроническом остеомиелите челюстных костей обладают иммуносупрессивными свойствами, проявляющимися наличием антикомплементарной, антилизотимной и антииммуноглобулиновой активности, частота встречаемости и выраженность которых видоспецифичны. Наибольший иммуносупрессивный потенциал имеют *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *P. aeruginosa*, менее значительный – *S. gordonii*, *S. anginosus*, *S. vestibularis*, *S. salivarius subspecies salivarius*, *S. acidominimus*, *E. lentum*, *F. necrogenes*.

ГЛАВА 5.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

5.1. Результаты определения иммунных нарушений при хроническом остеомиелите челюстных костей

Иммунный статус больных хроническом остеомиелите челюстных костей характеризовался наличием выраженных нарушений. В остром периоде ХОЧК (при поступлении в стационар) наблюдалось статистически достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов с кластером дифференцировки CD₃. Степень снижения указанного субкласса Т-клеток в разгаре клинической манифестации болезни составляла 2,3 раз, что соответствовало развитию вторичного иммунодефицитного состояния средней степени тяжести. Одновременно был выявлен заметный дисбаланс в системе основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. Как оказалось, абсолютное количество Т-хелперов/индукторов (CD₄₊-клетки) было в 3,4 раза ниже показателя референтной нормы. В то же время, уровень CD₈₊-лимфоцитов, идентифицируемых как совокупность Т-супрессоров/цитотоксиков, в остром периоде заболевания снижался менее динамично, чем уровень CD₄₊-клеток. Уменьшение Т-супрессоров/цитотоксиков составляло 1,25 раз по отношению к нормативному показателю. Указанная диссоциация в динамике изменений CD₄₊- и CD₈₊-лимфоцитов вела к уменьшению значения иммунорегуляторного коэффициента CD₄/CD₈ в 2,9 раза, что, в целом, свидетельствовало о формировании относительного гиперсупрессорного варианта иммунодефицитного состояния.

Острый период хронического остеомиелита челюстных костей характеризовался также В-лимфопенией, которая, однако, представлялась менее выраженной, по сравнению с изменением общего количества Т-клеток

(степень снижения CD₂₂-лимфоцитов составляла 1,7 раз). Аналогичная динамика изменений регистрировалась и в отношении CD₁₆-клеток, рассматриваемых как совокупность натуральных киллеров и К-клеток. Так, в разгаре болезни абсолютное количество CD₁₆⁺-лимфоцитов составляло $0,08 \cdot 10^9/\text{л}$, что было в 2,3 раз меньше референтной нормы (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Иммунные показатели больных хроническим остеомиелитом челюстных костей

Показатели	Референтная норма (n=30)	Больные остеомиелитом (n=68)	
		Поступление в стационар	Выписка из стационара
ИЦ НК-клеток	39±2,0	19,3±1,1***	27,0±1,5***
ФИ моноцитов, %	32,5±2,1	14,2±0,8***	22,6±1,1***
ФЧ моноцитов, у.е.	3,6±0,2	1,9±0,09***	2,6±0,13***
ЦИК общие, г/л	1,9±0,13	4,0±0,19***	2,7±0,12**
ЦИК крупные, г/л	1,1±0,06	0,47±0,025***	0,78±0,04***
ЦИК средние, г/л	0,5±0,02	2,3±0,11***	1,2±0,06***
ЦИК мелкие, г/л	0,3±0,01	1,1±0,07***	0,6±0,025***
Ig A, г/л	1,6±0,08	0,9±0,05***	1,3±0,065**
Ig M, г/л	1,2±0,06	1,0±0,055*	1,4±0,07*
Ig G, г/л	9,4±0,3	8,0±0,4*	8,9±0,5

*Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, «р» рассчитано по отношению к референтной норме*

Наряду с количественными изменениями в данной популяции лимфоцитов, наблюдалось угнетение их функциональной активности, о чем свидетельствовали показатели ИЦ НК. В среднем, депрессия цитотоксической способности CD₁₆⁺-лимфоцитов в остром периоде ХОЧК достигала 100% от показателя физиологического уровня.

Выраженные сдвиги зарегистрированы в системе моноцитов периферической крови. Установлено, что в остром периоде заболевания имело место снижение показателей фагоцитоза (ФИ и ФЧ), которое свидетельствовало о снижении поглотительной способности указанных иммунокомпетентных

клеток. В среднем, уменьшение ФИ составляло 2,3 раз, а ФЧ -1,9 ($p<0,001$).

Развитие хронического остеомиелита челюстных костей характеризовалось индукцией иммунокомплексных реакций, на что указывало увеличение содержания иммунных циркулирующих комплексов (ЦИК). Более чем у 80% обследованных уровень общих иммунных комплексов в 2,3 раза превышал показатель референтной нормы. Накопление в сыворотке крови ЦИК сопровождалось изменением удельного веса составляющих фракций: происходило значительное уменьшение количества непатогенных крупномолекулярных ЦИК (в 2,3 раза, $p<0,001$) и увеличение доли длительно циркулирующих цитоагрессивных средних и мелких комплексов. Так, если в группе референтной нормы суммарное количество мелко- и средномолекулярных ЦИК составляло 40% от общего уровня, то в остром периоде хронического травматического остеомиелита - 82% (степень увеличения -1,95 раз).

Снижение абсолютного количества В-лимфоцитов в остром периоде хронического остеомиелита челюстных костей сопровождалось угнетением их антителопродуцирующей способности, что характеризовалось исходно сниженным уровнем иммуноглобулинов классов А, М и G. Так, уровень Ig А в остром периоде ХОЧК был практически 2 раза ниже ($p<0,001$), чем в группе здоровых добровольцев, иммуноглобулина М - в 1,2 раза ($p<0,05$), иммуноглобулина G – в 1,17 раза ($p<0,05$). Не исключено, что уменьшение данных классов антител связано с гиперпродукцией ЦИК.

Повторное исследование иммунного статуса у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей в периоде реконвалесценции позволило отметить, что, несмотря на общую тенденцию к нормализации изучаемых показателей, полного их восстановления не происходило.

Так, по-прежнему сниженным (в 1,5 раза по сравнению с референтной нормой) был уровень CD₃₊-лимфоцитов, в 1,6 раз - уровень CD₄₊-клеток, при нормальном уровне CD₈₊-лимфоцитов. В связи с этим коэффициент CD₄/CD₈ составлял $1,4\pm0,068$, что было в 1,5 раза ниже показателя контрольной группы

лиц. Отмеченная особенность свидетельствовала о сохранении в периоде реконвалесценции больных ХОЧК относительного супрессорного варианта иммунодефицитного состояния.

Вместе с тем, уровень В-лимфоцитов и натуральных киллеров в периоде выздоровления достоверных различий с показателями нормы не имел, тогда как функциональная активность фагоцитов оставалась существенно сниженной. Кратность снижения ФИ и ФЧ моноцитов у реконвалесцентов составила 1,4 раза для обоих показателей.

Остаточные явления в периоде реконвалесценции имели место также в отношении показателей гуморального звена иммунитета. Так, уровень общих ЦИК превышал показатель у практически здоровых лиц в 1,4 раз, при тенденции к увеличению крупномолекулярной фракции ЦИК (в 1,7 раза по сравнению с острым периодом) и снижению средних и мелкомолекулярных иммунных комплексов. В частности, уровень среднемолекулярных ЦИК в периоде реконвалесценции превышал показатель нормы в 2,4 раза ($p < 0,001$), а мелкомолекулярных ЦИК - в 2,0 раза ($p < 0,001$).

Указанный дисбаланс во фракционном составе ЦИК свидетельствовал о незавершённости патологического процесса. В периоде реконвалесценции наблюдалось увеличение уровня иммуноглобулинов основных классов. При этом содержание иммуноглобулина G не отличалось от такового у практически здоровых лиц ($p > 0,05$), тогда как уровень иммуноглобулина A оставался сниженным в 1,2 раза ($p < 0,01$), а концентрация иммуноглобулина M у реконвалесцентов превышала значение показателя у здоровых добровольцев в 1,2 раза ($p < 0,05$).

В результате проведенного анализа установлено, что хронический остеомиелит челюстных костей характеризуется нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. В целом, иммунопатологические сдвиги при хроническом остеомиелите челюстных костей характеризуются развитием Т- и В-лимфопении, развитием относительного супрессорного варианта иммунодефицитного состояния; депрессии системы натуральных киллеров и

моноцитов периферической крови; иммунокомплексных реакций; гипоиммуноглобулинемии.

5.2. Результаты определения состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом остеомиелите челюстных костей

В ходе исследования установлено, что у больных ХОЧК в остром периоде заболевания (при поступлении в стационар) наблюдалась активация процессов ПОЛ (таблица 5.2). Продукты пероксидации липидов из очагов воспаления поступали в кровь, что приводило к увеличению их концентрации в остром периоде болезни.

Таблица 5.2 – Метаболические нарушения у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей

Показатели	Референтная норма (n=30)	Поступление в стационар	Выписка из стационара
ДК, мкмоль/л	4,6±0,25	7,0±0,33***	5,3±0,27*
МДА, мкмоль/л	1,7±0,15	3,5±0,2***	2,3±0,11**
Каталаза сыв., мкат/ч*л	18,5±1,3	46,3±2,3***	27,2±1,4***
СОД сыв., МЕ/мгНб	2,5±0,16	4,5±0,23***	2,9±0,15
Каталаза эритроцитов,	35,2±2,5	26,6±1,3**	31,0±1,6
СОД эритроцитов, МЕ/мгНб	8,3±0,4	6,6±0,3**	7,5±0,38

*Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. «р» рассчитано по отношению к референтной норме*

Так, у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей в разгар заболевания имело место накопление в крови промежуточных (диеновых) конъюгатов (ДК) и конечного (малонового диальдегида (МДА)) - продуктов ПОЛ. Содержание ДК превышало показатель у практически здоровых лиц на 52%, МДА - на 98%.

В периоде реконвалесценции уровни ДК и МДА в крови снижались, однако полной их нормализации не наступало. На момент выписки из

стационара содержание ДК превышало норму у $65,8 \pm 3,0$ % обследованных, составляя, в среднем по группе, $5,3 \pm 0,24$ мкмоль/л, а уровень МДА $-2,3 \pm 0,11$ мкмоль/л (кратность увеличения - в 1,15 и 1,35 раза соответственно). Сохранение активности ПОЛ на высоком уровне может свидетельствовать о незавершенности патологического процесса в костной ткани.

Активация ПОЛ при хроническом остеомиелите челюстных костей сочеталась с увеличением в сыворотке крови больных ферментативной активности ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты - каталазы и супероксиддисмутазы. Как следует из приведенных выше материалов, каталитическая способность супероксиддисмутазы сыворотки крови в остром периоде болезни превышала показатель у практически здоровых лиц в 1,8 раза, каталазы сыворотки крови - в 2,5 раза. Увеличение активности указанных ферментов, по-видимому, происходило вследствие их поступления из разрушенных клеток очага воспаления, а также, возможно, в связи с диапедезом через цитоплазматические мембраны, дестабилизированные пероксидацией липидов. Последнее обстоятельство могло служить косвенным доказательством недостаточности внутриклеточной системы антиоксидантной защиты. Показатели каталитической активности эритроцитов в период клинической манифестации хронического остеомиелита челюстных костей снижены по сравнению с референтной нормой в 1,32 раза (каталаза) и в 1,25 раза (супероксиддисмутаза).

В период реконвалесценции активность каталазы сыворотки крови снизилась в 1,7 раза по сравнению с острым периодом, однако превышала аналогичный показатель у практически здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,001$). Показатели каталитической активности супероксиддисмутазы сыворотки крови и эритроцитов, а также каталазы эритроцитов практически нормализовались ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей имела место активация ПОЛ, сопровождавшаяся накоплением в крови ДК и МДА, а также повышением ферментативной активности

супероксиддисмутазы и каталазы сыворотки крови, и снижением супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. Наиболее значительные нарушения указанных показателей наблюдались в остром периоде заболевания.

5.3. Результаты определения состояния системы эйкозаноидов при хроническом остеомиелите челюстных костей

Результаты исследований данного раздела, показали, что в остром периоде хронического остеомиелита челюстных костей имела место активация метаболизма арахидоновой кислоты, что проявлялось увеличением в сыворотке крови больных ее производных - эйкозаноидов (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Нарушения системы эйкозаноидов у больных хроническим остеомиелитом челюстных костей

Показатели	Референтная норма (n=30)	Поступление в стационар	Выписка из стационара
6-кето-ПГF _{1α} , пг/мл	9,0±0,4	14,8±0,5***	10,9±0,3**
ТxB ₂ , пг/мл	5±0,26	18±0,7***	7,9±0,4***
6-кето-ПГF _{1α} /ТxB ₂	1,8±0,2	0,82±0,04***	1,4±0,06*
ПГЕ ₂ , пг/мл	1,3±0,15	3,4±0,17***	1,7±0,1*
ПГF _{2α} , пг/мл	0,6±0,05	3,9±0,17***	1,1±0,06***
ПГЕ ₂ /ПГF _{2α}	2,0±0,08	0,9±0,05***	1,5±0,1***
Лейкотриен В ₄ , пг/мл	43,5±2,6	224,6±9***	76±2,8***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Р рассчитано по отношению к референтной норме

Ввиду того, что различные классы простагландинов обладают взаимно противоположными биологическими эффектами, анализ динамики изменений простагландинов проводился в зависимости от их принадлежности к той или иной функциональной системе (простациклин-тромбоксановой, или простагландин Е₂ – простагландин F_{2α}). Как следует из представленных материалов, у больных ХОЧК в периоде клинической манифестации болезни отмечалось увеличение

содержания в крови 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ - стабильного метаболита простагличина. В среднем, по группе, данный показатель составлял $14,8 \pm 0,5$ пг/мл, что было в 2,0 раза превышало значение референтной нормы. С другой стороны, концентрация тромбоксана B_2 , обладающего противоположным биологическим свойством, чем простагличин, превышала норму в 3,6 раз ($18,0 \pm 0,7$ пг/мл против $5,0 \pm 0,26$ пг/мл). В связи с этим коэффициент 6-кето-простагличин $F_{1\alpha}$ /тромбоксан B_2 уменьшался, что свидетельствовало об относительном преобладании тромбоксана над простагличином (степень снижения указанного соотношения составляла 2,2 раз по отношению к референтной норме). Таким образом, в остром периоде ХОЧК зарегистрировано существенное превышение простаноидов с агрегационными и вазоконстрикторными свойствами над их физиологическими антагонистами.

Обострение хронического остеомиелита челюстных костей характеризовалось также нарастанием в крови больных концентраций простагличидов E_2 и $F_{2\alpha}$. Степень увеличения данных метаболитов составляла соответственно 2,6 и 6,5 раз ($p < 0,001$). Относительное преобладание простагличидина $F_{2\alpha}$ над простагличидом E_2 вело к уменьшению коэффициента простагличин E_2 /простагличин $F_{2\alpha}$ в 2,2 раза по сравнению с референтной нормой. Для острого периода ХОЧК также характерна активация липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, что проявлялось в увеличении в сыворотке крови больных концентрации лейкотриена B_4 . Кратность увеличения указанного метаболита в остром периоде болезни составляла 5,2 раз.

В периоде реконвалесценции активность превращений арахидоновой кислоты у больных ХОЧК имела тенденцию к снижению. Вместе с тем, полной нормализации содержания в крови изучаемых показателей не происходило.

Так, уровни 6-кето-простагличидина $F_{1\alpha}$ и тромбоксана B_2 превышали значение референтной нормы более, чем в 1,2 и 1,6 раз соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная динамика изменений регистрировалась и в отношении простагличидов E_2 и $F_{2\alpha}$ (степень остаточного увеличения указанных

метаболитов составляла 1,3 и 1,8 раз). Концентрация лейкотриена В₄ в период реконвалесценции была в 1,7 раз выше референтной нормы.

Таким образом, в патогенезе хронического остеомиелита челюстных костей определенную роль играют метаболические нарушения, проявляющиеся активацией процессов ПОЛ, каскада преобразований арахидоновой кислоты, недостаточностью ферментативной системы антиоксидантной защиты. Указанные нарушения зависят от периода патологического процесса (манифестация процесса, выздоровление).

ГЛАВА 6.

ВЛИЯНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ И СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ

6.1. Результаты определения влияния микроорганизмов на фагоцитоз моноцитов и нейтрофилов при хроническом остеомиелите челюстных костей

В рамках реализации настоящего исследования особый интерес представляло изучение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов у больных ХОЧК. Интересным было сопоставить полученные показатели как в целом, так и оценить возможные корреляции в зависимости от видовой принадлежности микроорганизмов, выделяемых из области деструкции кости при остеомиелите.

Проведенное исследование показало, что функциональная активность нейтрофилов и моноцитов и у больных ХОЧК снижена. Об этом говорит достоверное падение значений фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) и для нейтрофилов, и для моноцитов ($p < 0,05$). Так, общий ФИ моноцитов у больных ХОЧК снижен до $21,9 \pm 1,1\%$ (референтная норма $48,6 \pm 2,4$) (таблица 6.1). Ниже значений референтной нормы оказалось и показатели ФЧ моноцитов - $2,1 \pm 0,1$ ед. (референтная норма $3,3 \pm 0,18$).

Чёткая тенденция к снижению ФИ и ФЧ выявлена и при оценке фагоцитарной активности нейтрофилов (таблица 6.2). Достоверное снижение ФИ нейтрофилов в 1,27 раза ($p > 0,05$) и ФЧ нейтрофилов - в 2,3 раза ($p < 0,01$) свидетельствует об общем падении фагоцитарной активности нейтрофилов в общем по всей группе пациентов с ХОЧК.

Как оказалось, видовой принадлежность микроорганизмов к грамположительным или грамотрицательным видам, не имела существенного

значения в показателях ФИ и ФЧ, которые не имели достоверных отличий друг от друга, что нашло свое отражение в таблицах 6.1-6.2.

Таблица 6.1 – Показатели фагоцитарной активности моноцитов при хроническом остеомиелите челюстных костей в отношении отдельных микроорганизмов

Вид возбудителя	ФИ (%)	ФЧ (ед.)
Грамположительные		
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,0 ± 0,56*	0,88 ± 0,13*
<i>S. haemolyticus</i>	22,9 ± 0,9 *	1,98 ± 0,38*
<i>S. hyicus</i>	22,7 ± 1,2*	2,0 ± 0,4*
<i>S. saccharolyticus</i>	23,9 ± 1,4*	2,8 ± 0,3*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15,9 ± 0,84*	1,31 ± 0,1*
<i>S. salivarius subspecies salivarius</i>	20,1 ± 1,0*	1,98 ± 0,1*
<i>S. vestibularis</i>	21,4 ± 1,2*	2,33 ± 0,12*
<i>S. gordonii</i>	20,9 ± 0,9*	1,76 ± 0,19*
<i>S. acidominimus</i>	21,9 ± 1,9*	2,32 ± 0,2*
<i>Clostridium difficile</i>	18,9 ± 0,9*	1,9 ± 0,05*
<i>C. septicum</i>	24,4 ± 1,3*	2,54 ± 0,22*
<i>Eubacterium lentum</i>	22,2 ± 1,1*	1,97 ± 0,19*
Грамотрицательные		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,6 ± 1,0*	1,87 ± 0,12*
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	24,3 ± 1,56*	2,53 ± 0,21*
Контроль	48,6 ± 2,4	3,3 ± 0,18

Примечание: * - при $p < 0,05$ по отношению к контролю

Полученные результаты показывают зависимость фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов от видовых особенностей микроорганизмов, выделяемых при ХОЧК, что выявляется в виде изменений показателей ФИ и ФЧ

Таблица 6.2 – Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при хроническом остеомиелите челюстных костей в отношении отдельных микроорганизмов

Вид возбудителя	ФИ, %	ФЧ, ед.
Грамположительные		
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,2 ± 1,5 *	1,66 ± 0,1*
<i>S. haemolyticus</i>	43,8 ± 1,8 *	2,05 ± 0,2 *
<i>S. hyicus</i>	43,1 ± 1,8 *	1,91 ± 0,77 *
<i>S. saccharolyticus</i>	45,8 ± 2,2 *	2,09 ± 0,11*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	33,3±1,6*	1,54±0,08*
<i>S. salivarius subspecies salivarius</i>	38,7±1,8*	1,88±0,1*
<i>S. vestibularis</i>	39,7±2,1*	2,12±0,11*
<i>S. gordonii</i>	38,4±1,8*	2,07±0,13*
<i>S. acidominimus</i>	42,3±2,1*	2,32±0,18*
<i>Clostridium difficile</i>	31,9±1,5*	1,66±0,13*
<i>C. septicum</i>	41,8±2,1*	2,21±0,18*
<i>Eubacterium lentum</i>	41,1±2,0*	1,99±0,1*
Грамотрицательные		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34,1±1,8*	1,8±0,09*
<i>Fusobacterium necrogenes</i>	44,7±2,4*	2,28±0,17*
Контроль	52,6±2,9	4,9±0,2

Примечание: * - при $p < 0,05$ по отношению к контролю

Анализ качества фагоцитоза представителей рода *Staphylococcus* показал низкую его эффективность. Наиболее низкие значения показателей ФИ и ФЧ нейтрофилов и моноцитов выявлены именно при оценке фагоцитоза в отношении золотистого стафилококка: фагоцитарный индекс моноцитов оказался более чем в 3 раза, а ФЧ – почти в 3 раза ниже контрольных значений референтной нормы ($p < 0,05$). Это обстоятельство обусловило снижение ФИ и ФЧ нейтрофилов в 1,7 и 3,0 раза соответственно ($p < 0,05$) по отношению к значениям референтной нормы. Другие виды стафилококков оказались менее эффективными в плане подавления фагоцитоза, что может быть связано с их меньшей патогенностью, чем *S. aureus*. Вместе с тем, несмотря на то, что ФИ

моноцитов при контакте с *S. intermedius*, *S. hyocis*, *S. haemolyticus* и *S. saccharolyticus* существенно выше такового для *S. aureus*, он достоверно ниже контрольных значений. Выявленная тенденция распространялась и на значения других показателей фагоцитоза.

Из представителей рода *Streptococcus* наиболее существенное подавление фагоцитоза обеспечивали штаммы *S. pyogenes*. В частности, моноциты, при контакте с пиогенным стрептококком демонстрировали сниженную фагоцитарную активность, о чем свидетельствовало снижение ФИ в 2,9 раза, а ФИ – более чем в 3 раза. Снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов в отношении стрептококков группы А было сопоставимым с таковыми показателями моноцитов в отношении золотистого стафилококка.

Схожая картина наблюдалась и при контакте *S. pyogenes* с нейтрофилами: падение значений ФИ и ФЧ нейтрофилов против показателей нормы в 1,5 и 3,3 раза соответственно.

Существенное угнетение процессов фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов при ХОЧК выявлено и при персистенции других стрептококков. Показатели ФИ и ФК изученных клеток крови, однако, существенно выше при фагоцитозе *S. gordonii*, *S. salivarius subspecies salivarius*, либо других стрептококков, чем при фагоцитозе *S. pyogenes*. Сходные показатели фагоцитоза выявлялись и в отношении культур. Практически не подавлялся фагоцитоз только в отношении штаммов *S. equinus*, которые, собственно и не рассматриваются в качестве возбудителей ХОЧК.

Низкая эффективность фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови больных ХОЧК обнаружена в отношении культур спорообразующих облигатно анаэробных возбудителей остеомиелита - *Clostridium* spp. и *Eubacterium* spp. Достоверное и наиболее существенное снижение фагоцитарной активности клеток крови обнаружено при исследовании штаммов *C. difficile*. Фагоцитарные индексы и для нейтрофилов и моноцитов оказались в 2,5 и 1,7 раза ниже контрольных значений. Сходным образом снизился показатель ФЧ моноцитов и нейтрофилов. Нельзя не

отметить достоверное снижение фагоцитарных свойств макрофагов и при тестировании *Clostridium septicum* и *Eubacterium lentum*.

Антифагоцитарный потенциал *A. naeslundii* и *D. nodosus* несопоставим с возбудителями ХОЧК, такими как *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile*. Из числа грамотрицательных бактерий возбудителей ХОЧК достоверное и наиболее существенное снижение фагоцитарной активности макрофагов обеспечивала синегнойная палочка – ФЧ моноцитов и нейтрофилов снижались в 1,9 и 2,7 раза, а фагоцитарные индексы в 2,5 и 1,5 раза соответственно. Антифагоцитарный потенциал штаммов *P. aeruginosa* оказался сопоставим с таковым потенциалом других возбудителей хронического остеомиелита и ХОЧК, как *S. pyogenes*, *S. gordonii*, *S. salivarius subspecies salivarius*, *C. difficile* и даже *S. aureus*.

Таким образом, результаты представленной части исследования показали, существенное подавление фагоцитоза макрофагов крови у больных ХОЧК с бактериальной этиологией процесса в сравнении с физиологической нормой у здоровых лиц. Достоверное снижение значений фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса определялось в отноршении всех микроорганизмов, которые выделялись из раны в достатчном количестве, тоест более 10^5 КОЕ/мл. Возбудители хронических процессов челюстных костей имеют особенности видоспецифического влияния на фагоцитарную активность макрофагов, при этом наиболее выраженное подавление фагоцитоза оказывают штаммы золотистого стафилококка, пиогенного стрептококка, *C. difficile* и синегнойной палочки.

6.2. Результаты определения влияния микроорганизмов на секреторную активность моноцитов и нейтрофилов при хроническом остеомиелите челюстных костей

Количественная и качественная оценка секреторной активности макрофагов периферической крови в отношении различных классов

интерлейкинов проведена отдельно для различных групп лиц. Продуктивную активность нейтрофилов и моноцитов оценивали по способности синтезировать ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α естественными стимуляторами, полученными из клеточной стенки *S. aureus*, а также из синегнойной палочки - пептидогликан и ЛПС соответственно.

Результаты данного раздела работы аккумулированы в рисунках 6.1-6.8. Необходимо отметить, что способностью продуцировать и синтезировать ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α при воздействии пептидогликана и ЛПС микроорганизмов обладают нейтрофилы и моноциты периферической крови как здоровых лиц, так и лиц с хроническими процессами челюстно-лицевой области. Однако, качественные характеристики такой продуктивности оказались различными: макрофаги здоровых лиц обеспечивали продукцию цитокинов заметно интенсивнее макрофагов больных ХОЧК.

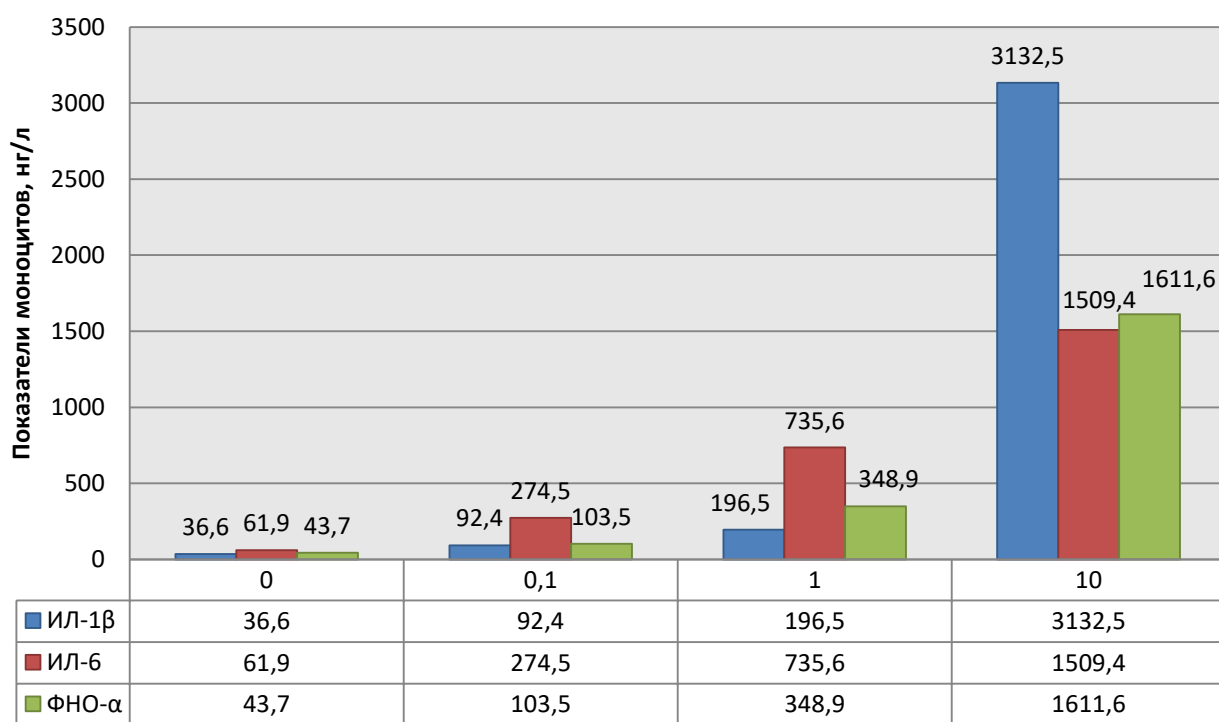


Рисунок 6.1 – Сравнительные данные секреторной активности моноцитов в зависимости от стимулирующей дозы (пептидогликан *S. aureus*, 0, 0,1,1,0 и 10 мкг/мл) у здоровых лиц

Так же выявлено, что существует важное условие, от которого зависит интенсивность продукции интерлейкинов. Таким условием оказалась концентрация пептидогликана или ЛПС: обнаружена прямая корреляционная связь дозы стимуляторов продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α со способностью нейтрофилов и моноцитов периферической крови здоровых и больных ХОЧК лиц к секреции цитокинов – чем больше концентрация, тем активнее макрофаги. Интересным можно считать факт более выраженной секреторной способности моноцитов в сравнении с таковой у нейтрофилов.

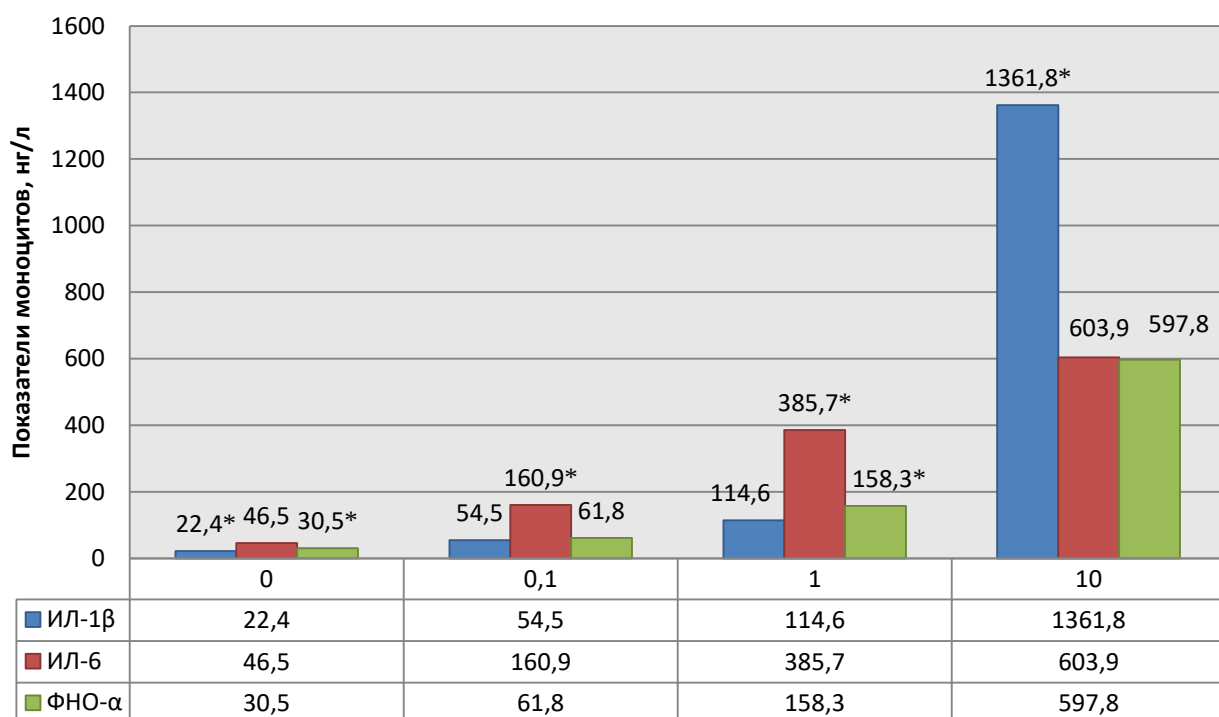


Рисунок 6.2 – Сравнительные данные секреторной активности нейтрофилов в зависимости от стимулирующей дозы пептидогликана *S. aureus* (0, 10, 50 мкг/мл) у больных ХОЧК (примечание: * - при $p < 0,05$ по отношению к показателю здоровых лиц)

Полученные результаты указывают на наличие минимальной базальной секреции моноцитами ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α даже без стимуляции клеток пептидогликаном как в группе здоровых, так и больных хронической патологией лиц. Вместе с тем, исходные уровни продукции указанных интерлейкинов моноцитами больных лиц оказались достоверно ниже таких

качественных характеристик клеток здоровых пациентов. Так, секреция ИЛ-1 β у больных ХОЧК в 1,6 раза, ИЛ-6 в 1,3, а ФНО- α – в 1,4 раза ($p<0,05$) ниже, показателей группы здоровых добровольцев. Данное обстоятельство дает возможность утверждать о изначально сниженной активности макрофагов больных пациентов в плане продукции провоспалительных интерлейкинов, а значит свидетельствует о существовании проблемы в обеспечении качества развития защитных механизмов при течении хронического воспалительного процесса челюстных костей.

Добавление в культуру моноцитов уже небольшого количества пептидогликана золотистого стафилококка (концентрация 0,1 мг/мл) способствует заметной активизации синтеза и выделения провоспалительных интерлейкинов. Моноциты здоровых лиц отвечали на пептидогликан в малой концентрации достоверной гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Кратность увеличения продукции по отношению к базальному уровню для ИЛ-1 β установлена в 2,6 раза, для ИЛ-6 – 4,5, а для ФНО- α - 2,4 раза ($p<0,05$). Аналогичные показатели в группе больных хроническим воспалением челюстно-лицевой области составили 2,4, 3,5 и 2,0 раза соответственно для значений продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к уровню базальной секреции. По отношению к продуцирующей активности моноцитов при данной концентрации пептидогликана группы здоровых добровольцев абсолютные значения синтеза провоспалительных цитокинов клеток больных лиц закономерно были ниже в 1,5-1,7 раз ($p<0,05$).

Добавление в культуру моноцитов пептидогликана золотистого стафилококка в концентрации 1 мг/мл способствует существенной активизации синтеза и выделения провоспалительных интерлейкинов. Моноциты здоровых лиц отвечали на пептидогликан в средней концентрации достоверной гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Кратность увеличения продукции цитокинов по отношению к базальному уровню для ИЛ-1 β установлена в 5,4 раза, для ИЛ-6 – 12, а для ФНО- α - 8,1 раза ($p<0,05$). Аналогичные показатели в группе больных хроническим воспалением челюстно-лицевой области

составили 5,1, 8,4 и 5,2 раз соответственно для значений продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к уровню базальной секреции. По отношению к продуцирующей активности моноцитов при данной концентрации пептидогликана группы здоровых добровольцев абсолютные значения синтеза провоспалительных цитокинов клеток больных лиц закономерно были ниже в уже 1,7-2,2 раза ($p < 0,05$).

Наибольшую активность моноцитов в отношении синтезов цитокинов выявили при стимуляции клеток пептидогликаном стафилококков в дозе 10 мг/мл. Моноциты здоровых лиц отвечали на пептидогликан в высокой концентрации достоверной гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Кратность увеличения продукции по отношению к базальному уровню для ИЛ-1 β оказалась - 85 раз, для остальных цитокинов – 24,7 и 37,5 раза ($p < 0,05$). Аналогичные показатели в группе больных хроническим воспалением челюстно-лицевой области составили 61,7, 13,1 и 19,9 раз соответственно для значений продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к уровню базальной секреции. По отношению к продуцирующей активности моноцитов при данной концентрации пептидогликана группы здоровых добровольцев абсолютные значения синтеза провоспалительных цитокинов клеток больных лиц закономерно были ниже в уже 2,3-2,7 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено, с одной стороны, дозозависимая способность моноцитов к продукции провоспалительных цитокинов при инкубации культуры клеток с пептидогликаном *S. aureus*, с другой стороны, моноциты здоровых лиц достоверно активнее секретировали ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , чем моноциты пациентов с хронической патологией костей челюстно-лицевой области.

Параллельно оценивали возможность продукции провоспалительных цитокинов нейтрофилами крови при экспозиции различных концентраций пептидогликана золотистого стафилококка.

Нейтрофилы оказались менее активными продуцентами ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , чем моноциты. Кроме того, базальная секреторная функция была

характерна как для нейтрофилов здоровых, так и больных хроническим остеомиелитом (рисунок 6.3, 6.4).

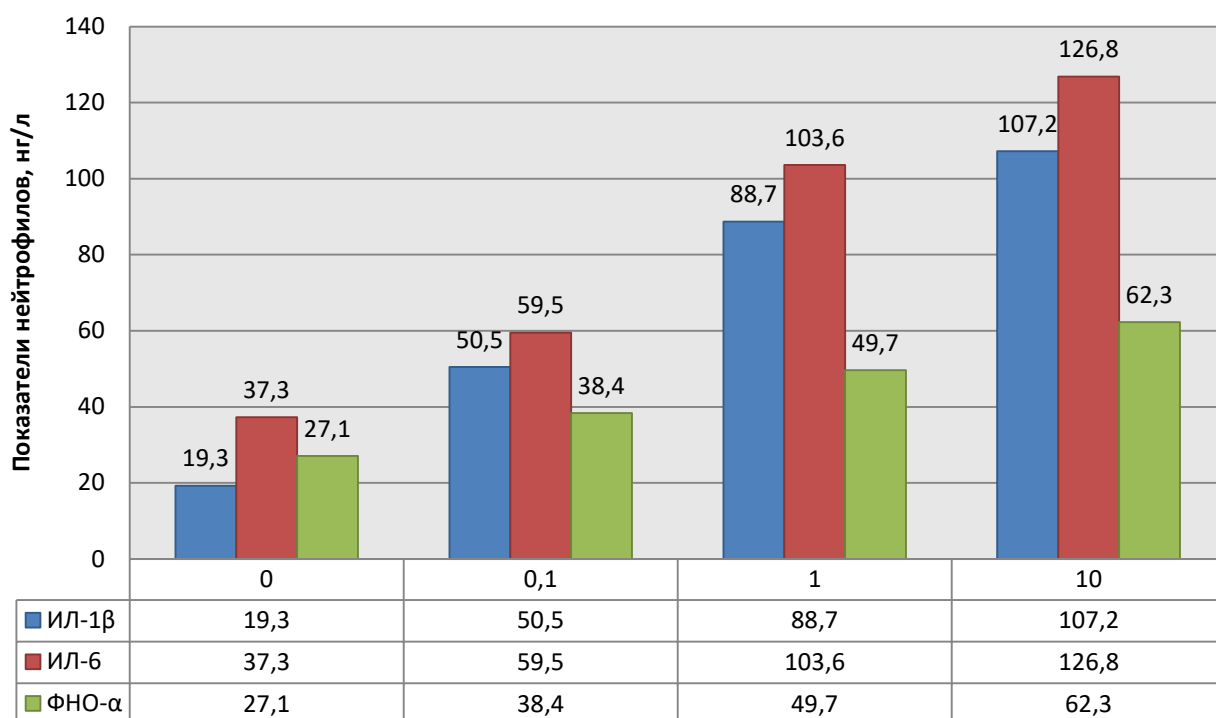


Рисунок 6.3 – Сравнительные данные секреторной активности нейтрофилов при стимуляции (пептидогликана *S. aureus*, 0, 0,1,1,0 и 10 мкг/мл) у здоровых лиц

Базальный уровень, то есть без воздействия пептидогликана *S. aureus*, продукции ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α нейтрофилами здоровых добровольцев закономерно выявлялся ниже, чем моноцитами в 1,9, 1,65 и 1,59 раз соответственно ($p < 0,05$). Подобная тенденция обнаружена и для нейтрофилов крови при хроническом остеомиелите: продукция моноцитами в сравнении нейтрофилами ИЛ-1β оказалась в 2,2 раза выше, ИЛ-6 – в 2,9 раза, ФНО-α – в 2,3 раза выше ($p < 0,05$).

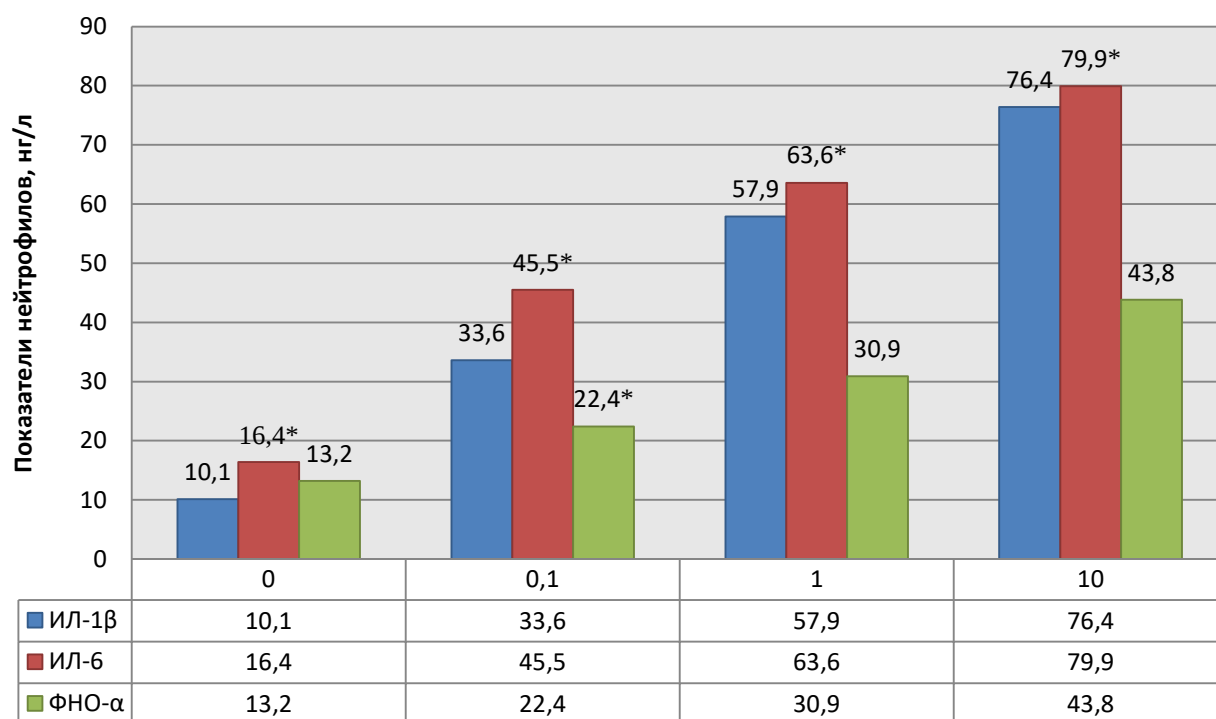


Рисунок 6.4 – Сравнительная характеристика секреторной активности нейтрофилов под действием стимулирующей дозы (пептидогликана *S. aureus*, 0, 10, 50 мкг/мл) у больных ХОЧК (примечание: * - $p < 0,05$; p рассчитано по отношению к показателю здоровых лиц)

Как и для моноцитов, в отношении нейтрофилов обнаружена дозозависимая стимуляция их продуцирующей способности при воздействии пептидогликанов золотистого стафилококка. В частности, низкая концентрация пептидогликана (0,1 мг/мл) увеличивала секрецию нейтрофилами здоровых добровольцев ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в 2,6, 1,6 и 1,4 раза соответственно, по отношению к базальному уровню продукции. Аналогичные показатели в группе больных хроническим воспалением челюстно-лицевой области составили 3,3, 2,8 и 1,7 раза соответственно для значений продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к уровню базальной секреции. Вместе с тем, такой интенсивный прирост секреции цитокинов при минимальной концентрации пептидогликана оказался достоверно менее выраженным у нейтрофилов крови больных, в сравнении с показателями группы здоровых

добровольцев: для ИЛ-1 β - 1,5 раза, для ИЛ-6 - 1,3 и ФНО- α – в 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Схожая стимулирующая активность нейтрофилов крови всех лиц в отношении синтеза провоспалительных цитокинов выявлена при культивировании клеток с пептидогликаном в действующей дозе 1,0 мг/мл. Для нейтрофилов крови здоровых лиц при данных условиях эксперимента средние уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α составили 88 ± 9 нг/л, 103 ± 10 нг/л, $49 \pm 4,5$ нг/л соответственно, что свидетельствовало об увеличении продуктивной активности нейтрофилов относительно базальной активности в 4,6, 2,8 и 1,8 раз. Для нейтрофилов крови больных ХОЧК кратность увеличения продуцирующей цитокины активности составила, соответственно, 5,7, 3,9 и 2,3 раза соответственно для ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Надо отметить, что абсолютные показатели секреции цитокинов нейтрофилами больных людей в указанном порядке оказалась ниже в 1,5, 1,6 и 1,6 раз ниже клеток здоровых.

Как и у моноцитов, у нейтрофилов наибольший прирост продукции провоспалительных цитокинов выявлен при их нагрузке концентрацией пептидогликана 10 мг/мл. Нейтрофилы здоровых лиц отвечали на пептидогликан в высокой концентрации достоверной гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Кратность увеличения продукции по сравнению с базальным уровнем для ИЛ-1 β составила – 5,6 раз ($p < 0,05$). Аналогичные показатели в группе больных хроническим воспалением челюстно-лицевой области составили 7,6, 4,9 и 3,3 раза соответственно для значений продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к уровню базальной секреции. По отношению к продуцирующей активности нейтрофилов при данной концентрации пептидогликана группы здоровых добровольцев абсолютные значения синтеза провоспалительных цитокинов клеток больных лиц достоверно были ниже ($p < 0,05$).

Таким образом, пептидогликан золотистого стафилококка – основного патогенна, поддерживающего инфекционный процесс при хроническом остеомиелите челюстных костей достоверно модулирует секреторную функцию

моноцитов и нейтрофилов периферической крови в отношении синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Выявляется четкая прямая корреляция между интенсивностью секрецией цитокинов и нагрузочной концентрацией в культуре клеток стафилококкового пептидогликана. Наивысшая способность к продукции цитокинов моноцитов и нейтрофилов выявлена при максимальной - 10 мг/мл - концентрации пептидогликана. Достоверно доказано, что клетки периферической крови пациентов с хроническими процессами костной ткани челюстно-лицевой области обладают существенно более низкой способностью к продукции цитокинов.

Параллельно с действием пептидогликана, оценивали влияние на продуцирующую активность моноцитов и нейтрофилов периферической крови ЛПС синегнойной палочки. *P. aeruginosa* – грамотрицательная палочка, имеющая доказанную роль в качестве возбудителя ХОЧК. Итоговые результаты аккумулированы по всем группам пациентов для секреторной активности моноцитов на рисунках 6.5-6.6.

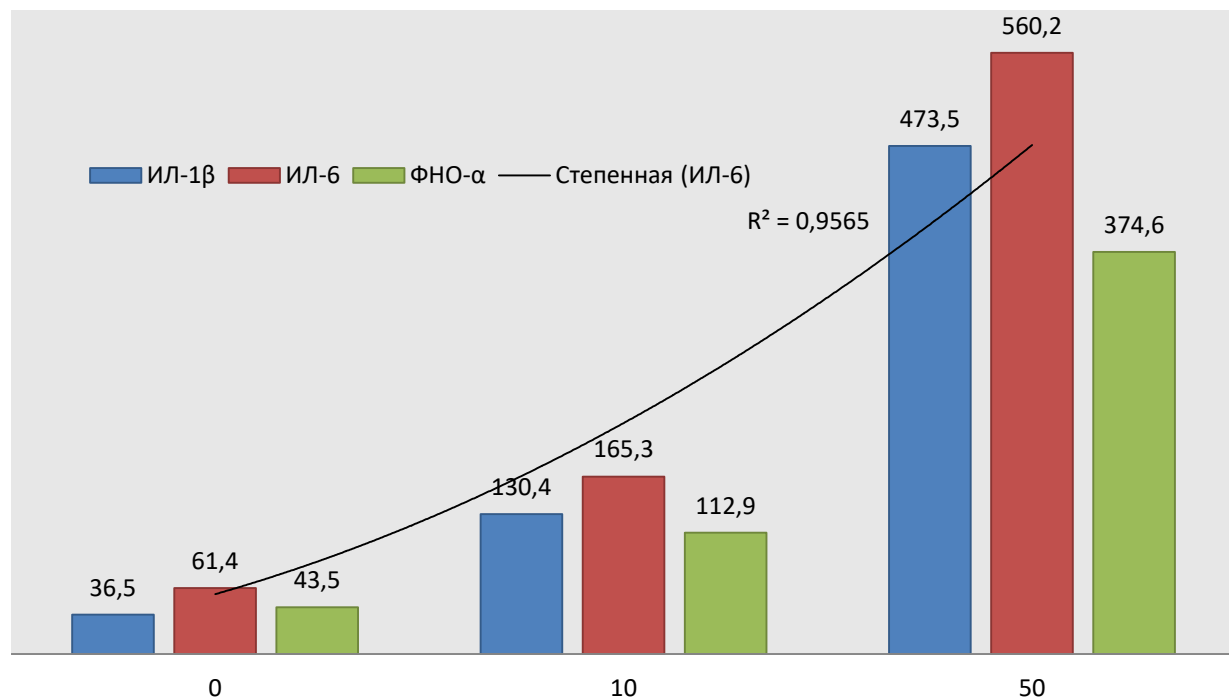


Рисунок 6.5 – Сравнительные данные секреторной активности моноцитов под действием стимулирующей дозы (липолисахарида *P. aeruginosa*, 0, 10, 50 мкг/мл) у здоровых лиц

Полученные результаты свидетельствуют о зависимости секреции цитокинов моноцитами от концентрации ЛПС и исходного состояния клеток крови.

Интенсивнее всего продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α осуществляли на воздействие ЛПС моноциты здоровых добровольцев. Базальная продукция моноцитов больных лиц в отношении ИЛ-1 β оказалась ниже в 1,57 раза, ИЛ-6 и ФНО- α – в 1,7 и 1,74 раза соответственно таковой у здоровых лиц.

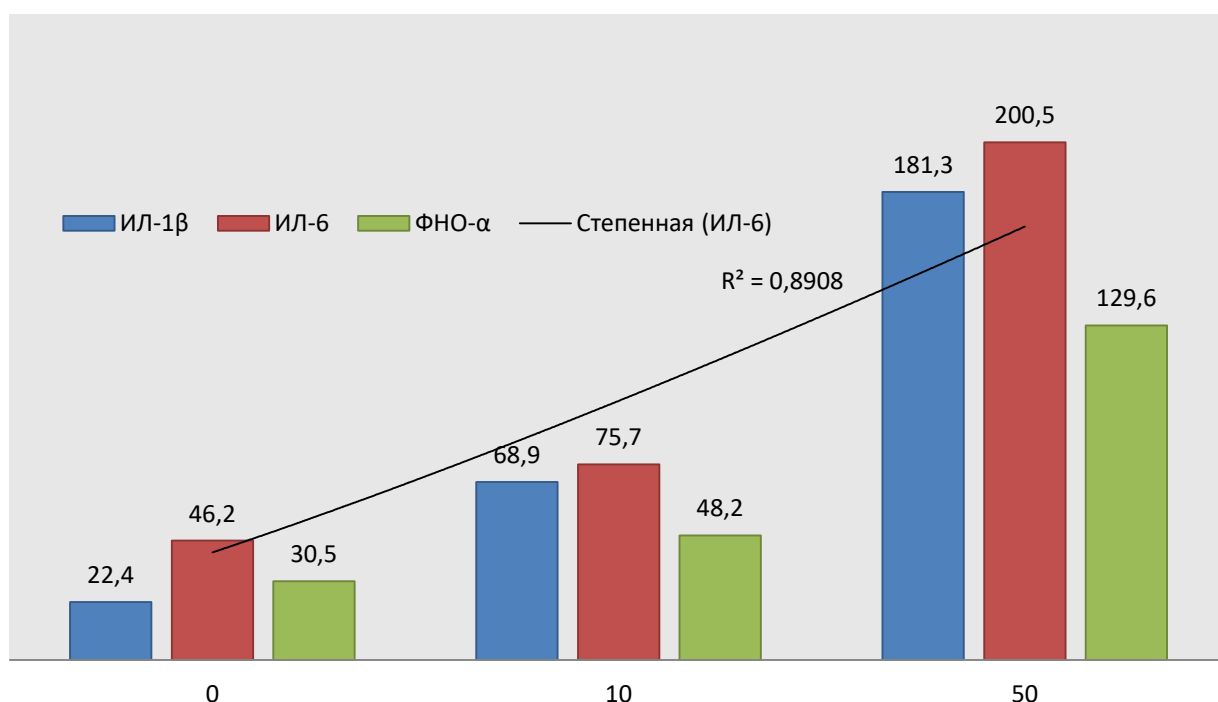


Рисунок 6.6 – Сравнительные данные секреторной активности моноцитов при стимуляции (липополисахарида *P. aeruginosa*, 0, 10, 50 мкг/мл) у больных ХОЧК

Инкубация моноцитов в среде с ЛПС в концентрации 10 мкг/мл способствовала увеличению секреции ИЛ-1 β клетками здоровых лиц по сравнению с базальным уровнем в 2,8 раза ($p < 0,05$). Схожая картина обнаружена по отношению к продукции ИЛ-6 и ФНО- α , уровень которых указанная концентрация ЛПС повышала в 3,1 и 2,8 раза соответственно. Менее выраженной оказалась секреторная активность моноцитов крови больных с

хронической патологией костей челюсти. Инкубация таких моноцитов с ЛПС в концентрации 10 мкг/мл хотя и увеличила продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по отношению к базальной секреции в 2,3, 2,4 и 2,0 раза, это, однако, оказалось достоверно ниже аналогичных показателей моноцитов здоровых лиц ($p < 0,05$).

Еще пятикратное увеличение концентрации ЛПС до 50 мкг/мл сопровождалось приростом продуцирующей активности моноцитов. Моноциты здоровых лиц при указанной концентрации ЛПС увеличили секрецию цитокинов в сравнении с базальными значениями в 9,4-10,6 раз. При хронической патологии активность моноцитов повысилась лишь в 5,6-6,5 раз.

На рисунках 6.7-6.8 представлены сравнительные данные секреторной способности нейтрофилов групп здоровых и больных пациентов в отношении продукции цитокинов при нагрузке ЛПС *P.aeruginosa*.

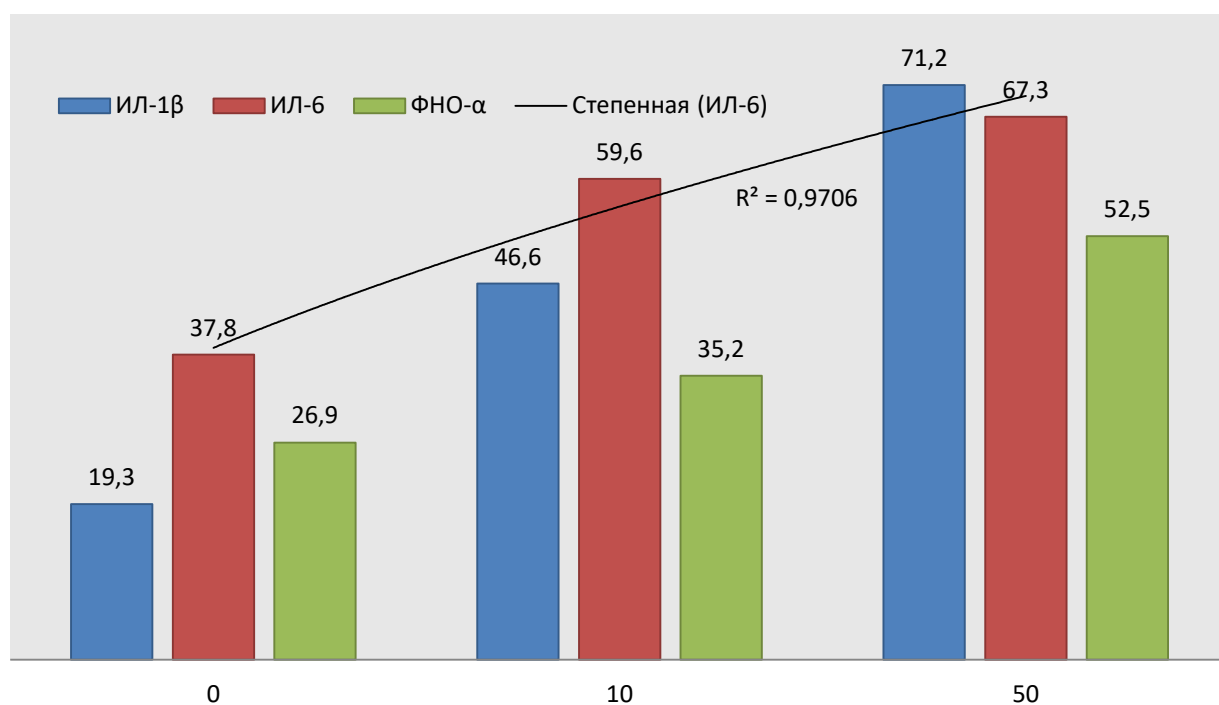


Рисунок 6.7 – Сравнительная характеристика секреторной активности нейтрофилов под действием стимулирующей дозы (липополисахарида *P. aeruginosa*, 0, 10, 50 мкг/мл) у здоровых лиц

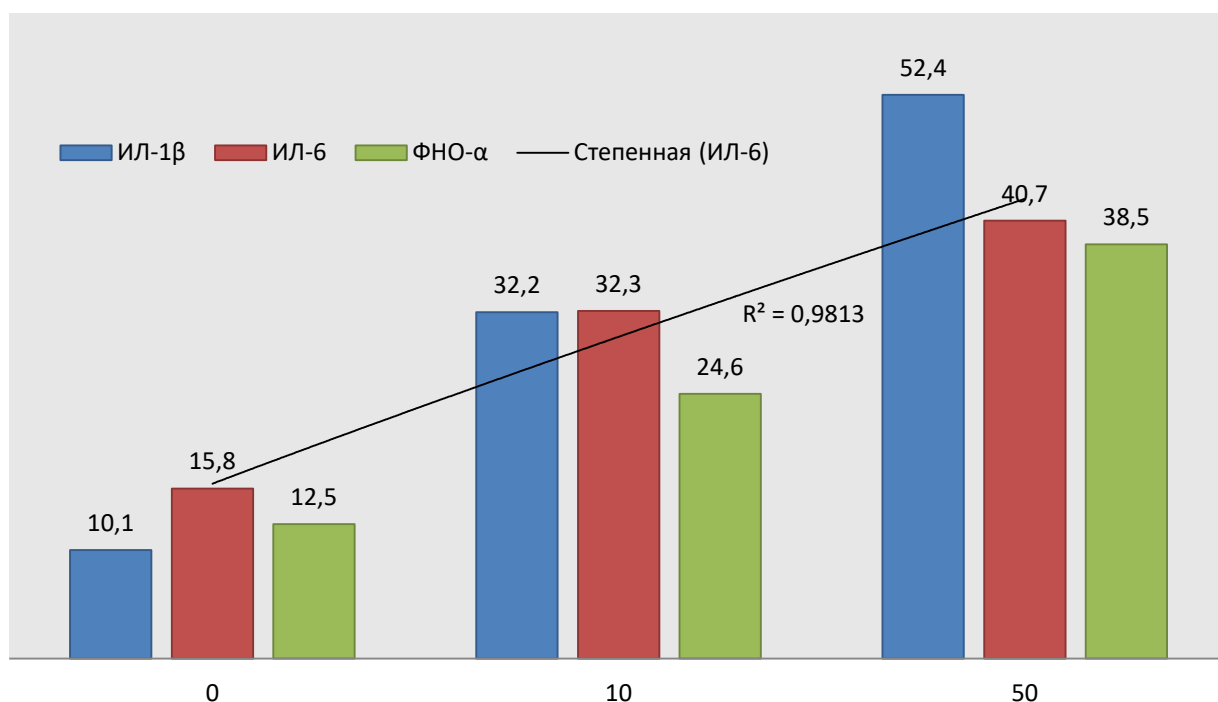


Рисунок 6.8 – Сравнительная характеристика секреторной активности нейтрофилов под действием стимулирующей дозы (липополисахарида *P. aeruginosa*, 0, 10, 50 мкг/мл) у больных ХОЧК

Как показали данные эксперимента, концентрация ЛПС 10 мкг/мл вызывала повышение продукции нейтрофилами здоровых лиц ИЛ-1β в 2,4 раза, а нейтрофилов больных - в 3,2 раза. Для ИЛ-6 и ФНО-α кратность увеличения продукции при таких же условиях составила 1,6 и 1,3 раза соответственно в группе здоровых, и 2,0 и 1,8 раза – соответственно в группе больных с ХОЧК.

Следует отметить, что хотя относительный прирост кратности увеличения продукции цитокинов клетками больных ХОЧК превышал таковую активность здоровых лиц, абсолютные значения прироста синтеза ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α для нейтрофилов таких лиц оказался достоверно ниже значений здоровой популяции.

Пятикратное дальнейшее увеличение дозы ЛПС синегнойной палочки (инкубация при 50 мкг/мл) обусловило еще большее увеличение секреции интерлейкинов нейтрофилами. В группе здоровых лиц прирост продукции для ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α составил 3,7, 1,8, 1,9 раз соответственно против

базальных значений секреции. Нейтрофилы крови больных ХОЧК продемонстрировали прирост в 5,3, 3,0 и 2,9 раз соответственно. Так же как и для базального уровня и инкубации в концентрации 10 мкг/мл, доза 50 мкг/мл достоверно существенно активировала нейтрофилы здоровых лиц.

Полученные результаты показали стимулирующее влияние на продукцию моноцитами и нейтрофилами периферической крови ЛПС синегнойной палочки. При этом синтетическая активность моноцитов превосходит таковую нейтрофилов, дозозависима, а абсолютные значения продуцирующихся ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α достоверно выше у клеток здоровых лиц, нежели при наличии хронической патологии челюстно-лицевой области.

Резюме

Таким образом, в ходе проведенного исследования показана дозозависимая стимулирующая активность пептидогликана и липополисахарида возбудителей хронического остеомиелита челюстных костей в отношении продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α моноцитами и нейтрофилами периферической крови. Степень прироста секреторной активности клеток определяется:

- действующей концентрацией пептидогликана и липополисахарида;
- видом клеток крови;
- состоянием организма и его реактивностью.

Моноциты эффективнее чем нейтрофилы продуцируют цитокины, клетки крови больных ХОЧК менее активны в плане синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевой задачей патологической физиологии и клинической патофизиологии рассматривается обоснование новых принципов терапии с учетом их этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического характера. Данный подход невозможен без получения объективных доказательств о причинах и условиях, вызывающих заболевания, уточнения механизмов их развития, включая саногенетическое сопровождение патологии. Принципы доказательной медицины должны реализовываться как в условиях патофизиологического эксперимента, так и в клинических исследованиях.

Выполненная научная работа ставила перед собой цель повышение эффективности лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.

Результаты, представленные в ходе выполнения настоящего исследования, дают возможность по-иному взглянуть на известные механизмы воспалительного процесса, применительно к регенерации костной ткани. Важным итогом работы с практической точки зрения можно считать получение новых моделей патофизиологического эксперимента на крупных животных. Модели травматического остеомиелита и перелома челюстных костей на баранах отвечают всем необходимым принципам, таким как соответствие по клинической, рентгенологической и патоморфологической картине патологиям, наблюдаемым у человека, с очаговым характером деструкции костной ткани безсклонности к генерализации и самоизлечению, и, главное, высокой воспроизводимостью при минимальной длительности формирования моделей и летальности животных. Это дает основания для экстраполирования результатов, полученных на моделях у животных в клиническую практику.

В частности, на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения в раннем посттравматическом периоде приводило к усилению пролиферативной активности и более быстрой дифференцировке остеобластов в остециты. В условиях воздействия ПЛИКД выявлены особенности течения репаративной регенерации костной ткани - периоды стихания активности остеобластов чередовались с периодами усиленной их пролиферации.

Работа показала формирование порочного круга патогенеза при хроническом остеомиелите челюстных костей. В частности, действие флагогенного фактора вызывает первичную альтерацию. Подверженные повреждению клеточные мембраны становятся постоянным источником биологически активных веществ, как следствие активации перексидного окисления липидов. Появление в месте повреждения комплекса клеточных и гуморальных факторов способствует дальнейшей альтерации, изменению состояния микроциркуляторного русла, запуску саногенетических процессов, лежащих в основе воспаления. Вместе с тем, при хроническом остеомиелите создаются условия, при которых полная реализация защитного комплекса оказывается невозможной. Это и появление секвестров, обладающих вторичным повреждающим действием, и снижение специфических механизмов защиты, в частности, иммунологической реактивности.

В частности, ПОЛ в клетках ведёт к повреждению тканей на молекулярном и клеточном уровнях, и одновременно является способом репарации фосфолипидных компонентов биологических мембран, участвуя, таким образом, в разработке и обновлении мембранных фосфолипидов. Нормальный уровень ПОЛ поддерживается благодаря равновесию про- и антиоксидантной систем, которые обеспечивают свою работу через систему

токоферола, гормонов стероидной структуры, убихинона, тиоловых соединений. У больных ХОЧК в периоде клинической манифестации заболевания наблюдалась активация процессов ПОЛ. Продукты пероксидации липидов из очагов воспаления поступали в кровь, что приводило к увеличению их концентрации в остром периоде болезни. В разгар заболевания имело место накопление в крови промежуточных - ДК и конечного - МДА продуктов ПОЛ. В периоде реконвалесценции уровни ДК и МДА в крови снижались, однако полной их нормализации не наступало. Сохранение активности ПОЛ на высоком уровне может свидетельствовать о незавершенности патологического процесса в костной ткани.

Активация ПОЛ при хроническом остеомиелите челюстных костей сочеталась с увеличением в сыворотке крови больных ферментативной активности ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты - каталазы и супероксиддисмутазы. В период реконвалесценции активность каталазы сыворотки крови снизилась в 1,7 раза по сравнению с острым периодом, однако превышала аналогичный показатель у практически здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,001$). Показатели каталитической активности супероксиддисмутазы сыворотки крови и эритроцитов, а также каталазы эритроцитов практически нормализовались ($p > 0,05$ по сравнению с референтной нормой).

Установлено, что в остром периоде хронического остеомиелита челюстных костей имела место активация метаболизма арахидоновой кислоты, что проявлялось увеличением в сыворотке крови больных ее производных - эйкозаноидов. Острый период ХОЧК характеризовался также нарастанием в крови больных концентраций простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Степень увеличения данных метаболитов составляла соответственно 2,6 и 6,5 раз ($p < 0,001$). Относительное преобладание простагландина $F_{2\alpha}$ над простагландином E_2 вело к уменьшению коэффициента простагландин E_2 /простагландин $F_{2\alpha}$ в 2,2 раза по сравнению с референтной нормой. Для острого периода хронического остеомиелита также характерна активация липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, что проявлялось в увеличении в сыворотке крови больных концентрации лейкотриена B_4 . Кратность

увеличения указанного метаболита в остром периоде болезни составляла 5,2 раз.

Важным условием поддержания альтеративных изменений необходимо признать микробный фактор, который, в зависимости от состава персистирующих в месте травмы бактерий, обладают особенностями иммунологической активности. Снижение такими микроорганизмами, как *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *P. aeruginosa* порога иммунологической резистентности, характеризующейся видоспецифической антикомплементарной (АКА), антилизосимной (АЛА) и антииммуноглобулиновой (АИА) активностью, способствует поддержанию выявленных у больных иммунопатологических сдвигов с развитием Т- и В-лимфопении, супрессорного варианта иммунодефицитного состояния, депрессией системы натуральных киллеров и моноцитов периферической крови, гипоиммуноглобулинемией. Кроме того, пептидогликан *S. aureus* и ЛПС синегнойной палочки существенно увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов клетками периферической крови, что также способствует поддержанию интенсивности воспалительного процесса за счет вторичного альтерирующего действия ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α .

Все эти аспекты снижают возможности для саногенетического обеспечения благоприятного исхода, а значит, требуются патогенетически обоснованные подходы, которые будут целенаправленно воздействовать на известные этапы патогенеза при хроническом остеоимелите челюстных костей, в том числе на условия, препятствующие реализации саногенетических механизмов.

Учитывая, что патогенетические аспекты назначения терапии для активизации саногенеза, регенерации костной ткани предусматривают применение методов с учетом конкретной стадии воспалительного процесса, использование ПЛИКД различной мощности в разные сроки развертывания патологического процесса позволяет объективизировать и индивидуализировать активацию репаративной активности тканей именно с учетом механизма действия физического воздействия и стадии саногенеза.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная патофизиологическая модель хронического остеомиелита челюстных костей не имеет склонности к самоизлечению и генерализации, ХОЧК экспериментальных животных по рентгенологической и патоморфологической картине полностью соответствует хроническому остеомиелиту, наблюдаемому у человека, деструкция костной ткани носит очаговый характер, модель обладает высокой воспроизводимостью (100%) при минимальной длительности формирования и летальности животных.
2. Установлено, что под влиянием излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности (3-я группа) условия течения репаративного остеогенеза улучшались: периоды стихания активности остеобластов чередовались с периодами усиленной их пролиферации, воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения (2-я группа) приводило к активизации пролиферативной активности клеток с быстрой дифференцировкой остеобластов в остециты по сравнению с контрольной группой.
3. Обнаружено стимулирующее влияние низкоинтенсивного ПЛИКД на активность ЩФ кости нижней челюсти при травматическом остеомиелите и неосложненном переломе нижней челюсти, максимальная активность фермента на 14-21-е сутки вызвана усиленным синтезом простагландина E_2 с увеличением концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата.
4. Хронический остеомиелит челюстных костей вызывают различные виды условно-патогенных бактерий, доминирующими среди них являются *C. difficile*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa*, преобладают грамположительные над грамотрицательными, факультативно анаэробные над облигатно анаэробными, а также бактериальные ассоциации над монокультурами.
5. Иммунный статус больных ХОЧК характеризовался наличием иммунопатологических сдвигов, которые проявлялись развитием Т- и В-лимфопении, развитием относительного супрессорного варианта

иммунодефицитного состояния, депрессии системы натуральных киллеров и моноцитов периферической крови, иммунокомплексных реакций, гипоиммуноглобулинемии. У обследованных больных хроническим остеомиелитом челюстных костей развивалась активация перекисного окисления липидов, что сопровождалось накоплением в крови диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, повышением ферментативной активности супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови и снижением её в эритроцитах; каскадом преобразований арахидоновой кислоты; а также недостаточностью системы антиоксидантной защиты.

6. У больных хроническим остеомиелитом челюстных костей установлена исходно более низкая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови, что выражается в сниженных значениях фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. У возбудителей хронического воспалительного процесса костей челюсти выявлена видоспецифическая активность в отношении фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, при этом наибольшее подаление фагоцитоза свойственно для *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *P. aeruginosa*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных хроническим остеомиелитом челюстных костей уже на 2-е сутки после операции, для ранней стимуляции послеоперационной регенерации рекомендуется лазеротерапия ИК-лазером «Интрадонт» с выходной мощностью 20 Вт, с длиной волны $0,9\pm 0,01$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 100 ± 50 нс.
2. У больных хроническим остеомиелитом челюстных костей в позднем послеоперационном периоде (14-21 сутки) рекомендуется лазеротерапия ИК-лазером «Интрадонт» с выходной мощностью 40 Вт, с длиной волны $1,9\pm 0,02$ мкм и длительностью импульса лазерного излучения 250 ± 50 нс.
3. При хроническом остеомиелите челюстных костей показано проведение бактериологического мониторинга персистирующей в месте текущего патологического процесса микрофлоры для идентификации микроорганизмов, обладающих иммуномодулирующим действием.
4. При выявлении в раневом содержимом при хроническом остеомиелите челюстных костей *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. difficile* и *P. aeruginosa* необходимо проведение санационной как местной, так и резорбтивной антибактериальной терапии (для грамположительных – защищенные аминопенициллины, для синегнойной палочки – антисинегнойные препараты) с включением в комплекс фармакотерапевтических воздействий иммуностропных препаратов расширенного типа действия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

1. АИА – антииммуноглобулиновая активность;
2. АКА – антикомплементарная активность;
3. АЛА – антилизоцимная активность;
4. ИЦ НК – индекс цитотоксичности натуральных киллеров;
5. ЛПС – липополисахарид;
6. МДА – малоновый диальдегид;
7. ПГЕ₂ – простагландин Е₂;
8. ПОЛ – перекисное окисление липидов;
9. ПЛИКД – полупроводниковый лазер инфракрасного диапазона;
10. ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат;
11. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;
12. ФИ – фагоцитарный индекс;
13. ФЧ – фагоцитарное число;
14. ФНО – фактор некроза опухолей;
15. ЩФ – щелочная фосфатаза;
16. ХОЧК – хронический остеомиелит челюстных костей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Клиническая оценка морфологических изменений при подостром и первично-хроническом остеомиелите у детей / Ю.К.Абаев, И.А.Швед, С.К. Клецкий // Здоровоохранение (Минск). - 2010. - №8. - С.9-13.
2. Адаменко, Г.П. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии / Г.П.Адаменко, Е.С.Головко, Е.И.Скребло и др. // Проблемы здоровья и экологии. - 2014. - № 2. - С.40-44
3. Адо, А.Д. Патологическая физиология / А.Д.Адо, М.А.Адо, В.Пыцкий. – М., 2000.
4. Акжигитов, Г.Н. Гематогенный остеомиелит / Г.Н. Акжигитов, Я.Б Юдин/ - М.: Медицина, 2008. - 286 с.
5. Алексеева И.С. Клинические примеры трансплантации тканеинженерной конструкции для восполнения дефицита костной ткани в области дна верхнечелюстной пазухи / И.С.Алексеева, А.В.Волков, А.А.Кулаков и др. // Институт стоматологии. - 2012. - Т.1, № 54. - С. 45-47.
6. Амирасланов, Ю.А. Современная классификация остеомиелита / Ю.А.Амирасланов, В.А.Митиш, И.В.Борисов, А.О.Жуков // Acta Biomedica Scientifica. - 2011. - №S4. - С.18-19.
7. Артёмова, А.В. Использование лазера в лечении больных остеомиелитами нижней челюсти / А.В.Артёмова, А.А.Дикусар, Л.А.Щекина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - Т.5, №10. - С. 1188.
8. Баймагамбетов, Ш.А. Анализ микрофлоры в гнойном очаге у больных с хроническим остеомиелитом длинных костей конечностей / Ш.А.Баймагамбетов, С.С.Балгазаров, Р.С.Ботаев и др. // Травматология и ортопедия России. - 2006. - № 2. - С. 31-32.
9. Бахтеева, Г.Р. Лазеротерапия в комплексном лечении больных с остеомиелитами челюстей / Г.Р.Бахтеева, А.В.Лепилин, Н.Л.Ерокина и др. // Dental Forum. - 2014.- № 4. - С. 18-19.

10. Бацков, С.С. Основы клинической иммунологии / С.С.Бацков, И.Б.Лапаев, В.Н.Цыган. – СПб., 2003.
11. Белохвостикова, Т.С. Современные возможности иммунограммы / Т.С.Белохвостикова, О.В.Хороших, Е.Ю.Коршунова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т.97, №6. - С.268-269.
12. Белохвостикова, Т.С. Сравнительная эффективность использования иммунокоррекции у больных хроническим остеомиелитом / Т.С.Белохвостикова, Ю.С.Винник // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17, № 5. - С. 327
13. Бернадский, Ю. И. Одонтогенные гаймориты / Ю.М. Бернадский. - Москва, 2008. - 136 с.
14. Бойко, В.И. Механизм действия лазерного излучения на биологические объекты / В.И.Бойко, Л.П.Ларичева, Л.М.Дегтярева // Электроника и связь. Тематический выпуск «Проблемы электроники». – 2008. – Т.2. – С.122-125.
15. Бурмистрова, А.Л. Уровни цитокинов в среде культивирования нейтрофилов ожоговых больных в зависимости от стадии развития сепсиса / А.Л.Бурмистрова, М.И.Угнивенко, Ю.Ю.Филиппова и др. // Медицинская иммунология. - 2009. - Т.11, № 4-5. - С.463.
16. Булавкин В.П., Методы подбора иммунокоррегирующих средств при хроническом остеомиелите / В.П.Булавкин, И.А.Новикова // Советская медицина. - 1991. - № 11. - С. 75-77.
17. Булавкин, В.П. Оценка активности воспаления при хроническом остеомиелите методом сопоставления иммунологических показателей в системном и региональном кровотоке / В.П.Булавкин, Ф.В.Плотников, Е.И.Скребло // В книге: Сборник тезисов VIII Всеросс. Конф. общих хирургов с международным участием, посвящ. 95-летию СамГМУ. - 2014. - С.179-181.
18. Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Иммунология. - 2010. - №5. - С. 11-17.

19. Винник, Ю.С. Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика (обзор литературы) / Ю.С.Винник, Е.И.Шишацкая, Н.М.Маркелова, А.П.Зуев // Московский хирургический журнал. - 2014. - №2.- С.50-53.
20. Владимиров, И.А. Молекулярно-клеточные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения / И.А.Владимиров, Г.И.Клебанов, Г.Г.Борисенко, А.Н.Осипов // Биофизика, 2004; 49 (2): 339-350. PubMed ID: 15129632
21. Воложин, А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний / А.И.Воложин // Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи у детей. - М.: 1998. -С. 7 -39.
22. Воротников, А.А. Моделирование хронического остеомиелита в эксперименте для исследования методов замещения инфицированных костных дефектов / А.А.Воротников, Д.В.Максименко, И.П.Пономарев // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2006. - Т.2, №2. - С.28-30.
23. Гаврилюк, В.П. Цитокины, система комплемента и функциональная активность нейтрофилов при остром гематогенном остеомиелите у детей / В.П.Гаврилюк, А.И.Конопля, А.М.Ефременков // Медицинская иммунология. - 2017. - Т.19, №S. - С.341.
24. Гладкова, Е.В. Содержание некоторых цитокинов при остеомиелите / Е.В.Гладкова, А.В.Чолахян, Г.В.Коршунов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - № 10. - С. 6b.
25. Глухов, А.А. Морфологические изменения в костной ткани при хроническом остеомиелите на фоне применения тромбоцитарного концентрата / А.А.Глухов, Н.Т.Алексеева, Е.В.Микулич // Успехи современного естествознания. - 2011. - №12. - С.36-38.
26. Глухов А.А., Показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты как критерии качества лечения хронического экспериментального остеомиелита / А.А.Глухов, Е.В.Микулич, Н.Т.Алексеева и др. // Новости хирургии. - 2013. - Т.21, №6. - С.10-16.

27. Глухов А.А., Оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом остеомиелите на фоне применения обогащенной тромбоцитами плазмы и струйной санации / А.А.Глухов, Е.В.Микулич, Н.Т.Алексеева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2012. - №12. - С.68-69.
28. Грачев, С.В. Место и роль патофизиолога в системе клиническая лаборатория – врач – пациент / С.В. Грачев, П.Ф. Литвицкий, А.Е. Зезеров // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №9. - С. 6.
29. Григорьянц Л.А. Эффективность использования композиционных остеопластических материалов для пластики костных дефектов челюстей / Л.А.Григорьянц, С.В.Сирак, А.А.Слетов // Стоматология. - 2007. - №3. - С. 60.
30. Грицай, Н.П. Современные принципы лечения больных посттравматическим остеомиелитом длинных костей / Н.П. Грицай, А.А. Костуб, И.П. Вернигора [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2004. - №3. - С. 22-28.
31. Грубник, В.В. Значимость и способы санации очага в лечении хронического остеомиелита / В.В. Грубник, Н.Г. Николаева, А.Б. Смирнов [и др.] // Клиническая хирургия. - 2009. - №8. - С. 42-45.
32. Данилов, Д.Г. Некоторые причины развития хронического травматического остеомиелита / Д.Г.Данилов, С.Н.Леонова // Acta Biomedica Scientifica. - 2003. - №3. - С. 30-32.
33. Дерябин, П.И. Серологическая диагностика остеомиелитов стафилококковой этиологии / П.И. Дерябин, Б.В. Каральник, К.О. Пальгов [и др.] // Хирургия. - 2008. - №8. - С. 39-42.
34. Джексенбаев, О.Ш. Интерлейкин-1 и иммуностимуляция / О.Ш. Джексенбаев, В.Б. Белобородов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2012. - №7-8. - С. 60-64.
35. Долгова, И.В. Особенности структурных изменений нижней челюсти крыс при травматическом остеомиелите на фоне внутрикостных инфузий

- лекарственных средств / Долгова И.В., Снигур Г.Л., Ефимов Ю.В. // Морфология. - 2011. - Т.140, № . - С.84.
36. Долгушин, И.И. Влияние нейтрофилокинов на иммунный ответ / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, Л.Я. Эберт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - №9. - С. 330-331.
37. Долгушин, И.И. Иммунология травмы / И.И. Долгушин, Л.Я. Эберт, Р.И. Лифшиц // Екатеринбург, 2009. - 221 с.
38. Долгушин И.И. Секреторные продукты нейтрофилов и иммунный ответ / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, А.В. Власов // Иммунология. - 2010. - №3. - С. 35-37.
39. Долгушин, И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности / И.И. Долгушин // Вестник РАМН. - 2012. - №3. - С. 6-20.
40. Дьячкова, Г.В. Качество кости у больных хроническим остеомиелитом костей стопы по данным компьютерной томографии / Г.В.Дьячкова, Ю.Л.Митина, Н.М.Клюшин и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2016. - Т.97, №4. - С.206-214.
41. Елизаров, А.В. Экспериментальная стимуляция регенераторной активности тканей пародонта электромагнитным излучением крайне высокой частоты / А.В.Елизаров, С.В.Сирак, И.Э.Казиева и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 3. - С. 155.
42. Ефимов, Ю.В. Травматический остеомиелит нижней челюсти / Ю.В.Ефимов, Е.Ю.Ефимова, И.В.Долгова и др. - Saarbrücken, 2016.
43. Живцов, О.П. Экспериментальная модель хронической гнойной костной полости / О.П.Живцов, В.Н.Митрофанов, С.Н.Бургов, Н.А.Гординская // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6-0. - С. 232.
44. Загускин, С. Л. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия / С. Л.Загускин, С. С.Загускина // М.: «Квантовая медицина», 2005. — 220с.
45. Золотарев, А.В. Изменение показателей острой фазы воспаления при хроническом травматическом остеомиелите / А.В.Золотарев, С.Н.Леонова, Л.В.Родионова и др. // Acta Biomedica Scientifica. - 2007. - №2. - С.33-36.

46. Золотарев, В.А. Основные возбудители хронического остеомиелита и их чувствительность к антибиотикам / В.А.Золотарев, А.А.Кошанова, Е.И.Лялина и др. // Научная дискуссия: вопросы медицины. - 2016. - №11. - С.41-45.
47. Живцов, О.П. Экспериментальная модель хронической гнойной костной полости / О.П.Живцов, В.Н.Митрофанов, С.Н.Бургов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С 34.
48. Золотарев, А.В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 при хроническом гематогенном остеомиелите / А.В.Золотарев, Р.Г.Жгенти, Е.И.Яцеева // Acta Biomedica Scientifica. - 2002. - Т.2, №6. - С.167-168.
49. Золотарев, А.В. Изменение показателей острой фазы воспаления при хроническом травматическом остеомиелите / А.В.Золотарев, С.Н.Леонова, Л.В.Родионова, Т.С.Белохвостикова // Acta Biomedica Scientifica. - 2007. - № 2. - С. 33-36.
50. Иорданишвили, А.К. Профилактика осложнений, возникших после операции удаления зуба / А.К. Иорданишвили // Клиническая имплантология и стоматология. – 1999. - №1. – С.59-62.
51. Каминский, Л.С. Медицинская и демографическая статистика / Л.С. Каминский // М.: Медицина, 1974.
52. Караулов, А.В. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.В.Караулов, А.Л.Локтионов, А.И.Конопля, М.А.Лунев // Физиология и патология иммунной системы. - 2016. - Т.20, №7. - С.3-24.
53. Карпова, М.Р. Ранние реакции системы крови на воздействие инфекционных возбудителей / М.Р. Карпова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - №10. - С. 425-428.
54. Кетлинский, С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. - 2005. - №3. - С. 30-43.
55. Кетлинский, С.А. Современные аспекты изучения цитокинов / С.А. Кетлинский // Russian Journal of Immunology. - 2009. - №4. - С. 46-52.

56. Ким, Н.А. Ультраструктура костной ткани при хроническом рецидивирующем гематогенном остеомиелите / Н.А.Ким, У.Б.Акилов, М.Ш.Шамсиева и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2009. - Т.13, №1. - С. 104б.
57. Кирдей, Е.Г. Содержание иммуноцитокінов в организме и иммунный статус больных с хроническим травматическим остеомиелитом / Е.Г.Кирдей, А.П.Барабаш, Т.С.Белохвостикова и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2000. - Т.21, №2. - С. 27-30.
58. Клебанов, Г.И. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного инфракрасного излучения / Г.И.Клебанов, М.В.Крейнина, Е.А.Полтанов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т.131, № 3. - С. 286
59. Козин, Д.В. Фармакоэпидемиологический анализ гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Д.В.Козин, О.П.Родина, И.Я.Моисеева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2010. - № 1. - С. 99-105.
60. Козлов, В.А. Интерлейкин-1: роль в иммунитете / В.А. Козлов, Н.Ю. Громыкина // Иммунология. - 2007. - №4. - С. 24-30.
61. Козлов, Ю.П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах / Ю.П.Козлов, С.В.Котелевцев, К.Н.Новиков // Медицина и высокие технологии. 2016. - № 1. - С. 28-30.
62. Колесников, В.Г. Метод оценки электромагнитного отклика биологической системы при воздействии лазерного излучения / В.Г.Колесников, Н.В.Древаль, Ю.Е.Каменев и др. // Физика живого. - 2008. - Т. 16, №2. - С.70-77.
63. Комский, М.П. Изменения содержания основных групп лейкоцитов и клеточных показателей иммунитета в периферической крови больных с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / М.П.Комский, А.Л.Дроздов // Современная стоматология. - 2011. - №1. - С. 80.

64. Комский, М.П. Динамика местных симптомов хронической стадии одонтогенного остеомиелита нижней челюсти при применении прямой региональной лимфотропной терапии / М.П.Комский // Вестник стоматологии. - 2010. - Т.4, №73. - С.59-66.
65. Кононенко, В.И. Анализ клинического течения хронических посттравматических остеомиелитов нижней челюсти у больных с хроническим вирусным гепатитом С / В.И.Кононенко, А.В.Клименко, Е.В.Нейковская и др. // Главный врач Юга России. - 2013. - №6. - С.30-31.
66. Кузнецова, Е.И. Функционально-метаболический статус нейтрофильных фагоцитов у пациентов с остеомиелитом длинных трубчатых костей / Е.И.Кузнецова, М.В.Чепелева, Н.М.Клюшин, С.И.Бурнашов // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. - Т.35, № 1. - С.65-70.
67. Кузнецов, А.В. Применение электромагнитных полей КВЧ-диапазона для лечения и профилактики осложнений при переломах нижней челюсти / А.В.Кузнецов // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2005. - 25 с.
68. Курманбеков, Н.О. Комбинированное применение остеопластического материала при лечении костных дефектов / Н.О.Курманбеков, А.М.Ешиев // Наука вчера, сегодня, завтра. - 2016. - № 2-1. - С. 42-48.
69. Литвицкий, П.Ф. Воспаление / П.Ф.Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т.5, № 4. - С. 75-81.
70. Литвицкий, П.Ф. Клиническая патофизиология / П.Ф.Литвицкий // М.: Практическая медицина, 2015. – 776 с.
71. Ломакин, М.С. Интерлейкины как биологически активные полифункциональные молекулы / М.С. Ломакин, Н.Г. Арцимович // Успехи современной биологии и медицины. - 2011. - №1. - С. 34-47.
72. Лунев, М.А. Коррекция нарушений системы комплемента на системном и локальном уровне при одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М.А.Лунев, А.Л.Локтионов, А.И.Конопля // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - № 1. - С. 37.

73. Маковецкая, Е.А. Комплексное лечение детей с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти /Е.А.Маковецкая// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2005. - 24 с.
74. Малкина, Н.А. Показатели минерального обмена при лечении хронического экспериментального остеомиелита / Н.А.Малкина, Е.В.Микулич, Е.Л.Чаловский // В сборнике: Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. Под редакцией В.А. Лазаренко, И.Э. Есауленко, Р.Ш. Хасанова. -2016. - С. 22-24.
75. Махова, А.Н. Особенности регенераторных процессов в костной ткани при экспериментальном остеомиелите / А.Н. Махова, Р.А.Галкин, А.Ю.Сидоров и др. // Морфология. 2003. Т. 124. № 5. С. 62.
76. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский // Новосибирск: Наука, 2009. - 254 с.
77. Маянский, А.Н. Апоптоз нейтрофилов / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская [и др.] // Иммунология. - 2009. - №6. - С. 11-20.
78. Медведев, Ю.А. Хронический остеомиелит верхней челюсти у пациента с болезнью Альберс-Шенберга. (клинико-рентгенологическое описание) / Ю.А.Медведев, Е.М.Басин, Н.С.Серова и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2016. - Т.6, №4. - С.134-143.
79. Микулич, Е.В. Динамика показателей окислительного стресса при лечении хронического остеомиелита в эксперименте / Е.В.Микулич, Н.А.Малкина, В.В.Новомлинский // Молодежный инновационный вестник. - 2013. - Т.2, №2. - С.22.
80. Милякова, М.Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутаза свободными радикалами кислорода / М.Н.Милякова, В.В.Шабанов // Биомедицинская химия. - 2006. - Т.52, № 2. - С.130-137.
81. Мирзоев, М.Ш. Замещение костных дефектов при хроническом остеомиелите нижней челюсти эндопротезами из никелида титана /

М.Ш.Мирзоев, М.Н.Шакиров, Х.О.Гафаров, И.Х.Мангутов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2014. - №1. - С.81-86.

82. Митрофанова, М.Н. Свободные радикалы и воспаление / М.Н.Митрофанова, Н.П.Медяник // Научная перспектива. 2014. - № 6. - С.82-83.

83. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии. – М., 2003.

84. Новикова, И.А. Показатели клеточного иммунитета и их изменение под влиянием растворимых продуктов *Staphylococcus aureus* у больных гнойно-воспалительными заболеваниями / И.А.Новикова, Е.С.Головко, В.П.Булавкин // Проблемы здоровья и экологии. - 2008. - №1. - С.53-58.

85. Новикова, О.В. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилами крови у пациентов с хроническим остеомиелитом / О.В.Новикова, Е.С.Головко // В сборнике: Проблемы и перспективы развития современной медицины. - 2016. - С.552-554.

86. Новомлинский В.В. Применение лазерных технологий и аквакомплекса глицеросольвата титана в лечении хронического остеомиелита / В.В.Новомлинский // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2016. - Т.9, №2. - С.156-164.

87. Очеретина, Р.Ю. Стереоультраструктурное исследование биопленок бактерий воспалительного очага пациентов с хроническим остеомиелитом / Р.Ю.Очеретина, З.С.Науменко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 12-4. - С.650-652.

88. Плиско, Д.А. Иммунопрофилактика хронического одонтогенного остеомиелита / Д.А.Плиско, А.И.Пылков, А.А.Коростелев // Врач-аспирант. - 2016. - Т.76, № 3. - С. 39-46.

89. Попова, Е.В. Оценка матричной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 типа при хроническом посттравматическом остеомиелите нижней челюсти / Е.В.Попова // Медицинская иммунология. - 2015. - Т.17, №S. - С.342.

90. Походенько-Чудакова, И.О. Возможность создания экспериментальной модели хронического травматического остеомиелита нижней челюсти /

И.О.Походенько-Чудакова, А.З.Бармуцкая // Стоматолог. Минск. - 2014. - №1. - С.31-33.

91. Робустова, Т.Г. Новые тенденции в течении одонтогенных остеомиелитов челюстей / Т.Г.Робустова // Российский стоматологический журнал. - 2006. - № 5. - С. 32-35.

92. Розова, Л.В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом посттравматическом и гематогенном остеомиелите / Л.В.Розова, Н.В.Годовых // Гений ортопедии. - 2014. - №2. - С.56-59.

93. Рузин, Г.П. Результаты комплексного лечения больных хроническим токсическим остеомиелитом челюстей / Г.П.Рузин, О.В.Ткаченко // Вестник проблем биологии и медицины. - 2015. - Т.1, № 2. - С. 354-359.

94. Сахаров, В.Н. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека / В.Н.Сахаров, П.Ф.Литвицкий // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - Т.70, № 1. - С. 26-31

95. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника / А.С.Симбирцев. - Санкт-Петербург, 2011.

96. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С.Симбирцев // Медицинский академический журнал. - 2013. - Т.13, № 3. - С. 18-41.

97. Слетов, А.А. Сравнительный анализ эффективности визуальных методов диагностики у пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А.А.Слетов, А.В.Жидовинов, Р.А.Можейко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 1. - С. 78-82.

98. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения / Д.С.Сташкевич, Ю.Ю.Филиппова, А.Л.Бурмистрова. – Челябинск, 2016.

99. Султонов, Ш.Р. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты при хроническом гематогенном

- остеомиелите у детей / Ш.Р.Султонов, А.А.Азизов, А.М.Сабурова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2009. - Т.52, №9. - С.723-727.
100. Татаров, С.В. Механизмы влияния компонентов этиологических агентов хронического остеомиелита на функциональную активность моноцитов *in vitro* / С.В.Татаров // Автореф.дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Ростов/Дон. – 2004. – 24 с.
101. Тевс Д.С., Комбинированная иммуномодулирующая терапия в коррекции нарушений клеточного звена врожденного иммунитета при хроническом остеомиелите костей стопы / Д.С.Тевс, П.В.Калуцкий, В.А.Лазаренко // Врач-аспирант. - 2013. - Т.59, № 4.3. - С.469-473.
102. Трунова, О.В. Лазерная терапия в медицинской реабилитации детей с хроническим остеомиелитом / О.В.Трунова, А.Е.Машков, М.А.Хан и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -2015. - Т.92, № 5. - С.50-53.
103. Уразгильдеев, Р.З. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ложных суставов длинных костей / Р.З.Уразгильдеев, Г.А.Кесян, В.Н.Варфоломеев, В.Н.Штолько // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2013. - № 2. - С. 54-59.
104. Хаитов, Р.М. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2005. - №4. - С. 3-8.
105. Хаитов, Р.М. Иммуногенетика и персонализированная медицина / Р.М.Хаитов, Л.П.Алексеев, И.А.Кофиади // Физиология и патология иммунной системы. - 2016. - Т.20, № 6. - С. 3-23.
106. Хаитов, Р.М. Иммунология. – М.: Медицина, 2016. - 496 с.
107. Халим, Х.Э.А. Современные представления о хроническом одонтогенном остеомиелите нижней челюсти (обзор литературы) / Х.Э.А.Халим, В.А.Гаврилов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2013. - Т.8, № 3. - С. 32-43.

108. Хоулт, Дж Определитель бактерий Берджи. / Дж. Хоулт, Н. Криг, П. Снит [и др.] // М.: Мир, 2007. - 368 с.
109. Царев, В.Н. Взаимосвязь клинического течения хронического остеомиелита нижней челюсти и экспрессии рецепторных молекул клеточной активации / В.Н.Царев, А.Ю.Дробышев, С.А.Трофимов и др. // Эндодонтия Today. - 2017. - №2. - С.41-47.
110. Чергештов, Ю.И. Клинико-микробиологическое исследование действия озонотерапии и светодиодного излучения красного диапазона (630 нм) на микрофлору лунки удаленного зуба при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюстей / Ю.И.Чергештов, В.Н.Царев, А.Г.Волков и др. // Стоматология. - 2016. - Т.95, №4. - С.53-57.
111. Черешнев, В.А. Клиническая патофизиология. Курс лекций / В.А.Черешнев, П.Ф.Литвицкий, В.Н.Цыган. – СПб., 2012.
112. Чуксина, Ю.Ю. Особенности иммунологической реактивности при гематогенных остеомиелитах / Ю.Ю.Чуксина, О.В.Москалец, В.В.Яздовский // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2016. - №7-2. - С.142-144.
113. Чынгышбаев, Ш.М. Применение низкочастотного ультразвука и CO²-лазера в хирургическом лечении хронических гематогенных остеомиелитов / Ш.М.Чынгышбаев, О.Т.Кочоров // Медицина Кыргызстана. - 2012. - Т.1, №5. - С.26-27.
114. Шамборский, В.Н. Показатели сдвига и дезинтеграции иммунитета при остеомиелите нижней челюсти / В.Н.Шамборский // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. - Т.13, №1. - С. 187-189.
115. Шамсиев, А.М. Характер микрофлоры хронического рецидивирующего гематогенного остеомиелита у детей / А.М.Шамсиев, С.С.Зайниев // Тюменский медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 29.
116. Шипицына, И.В. Клиническая значимость бактерий *Acinetobacter* spp., выделенных у больных хроническим остеомиелитом / И.В.Шипицына,

Л.В.Розова, Е.В.Осипова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - Т.61, №11. - С.793-796.

117. Albesa, I.A thiolactivated hemolysin in gramnegative bacteria / I. Albesa // Canadian Journal of Microbiology. – 2005. - №31. - P. 297-300.

118. Aleksic, V.Low-level Er: YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK / V.Aleksic, A.Aoki, K.Iwasakiet al. // Lasers in Medical Science, 2010; 25 (4): 559-569. doi: 10.1007/s10103-010-0761-5

119. Allison, A.C. Role of macrophage activation in the pathogenesis of chronic inflammation and its pharmacological control / A.C. Allison // Advances in Inflammation Research. 2014; 7: 201-230.

120. An, C.-H. Hard and soft tissue changes of osteomyelitis of the jaws on CT images / C.-H.An, S.-Y.An, B.-R.Choi et al. // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2012; 114(1): 118-126. doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.009

121. An, Y.H. Animal models of osteomyelitis / Y.H.An, Q.K.Kang, C.R.Arciola // International Journal of Artificial Organs. 2006; 29(4): 407-420.

122. Araruna Alves, A.C. Effects of low-level laser irradiation on cartilage injury in animal models: A systematic review / A.C.Araruna Alves, A.A.O.de Oliveira Silva, C.S.M.de Melo Rambo et al. // Clinical and Experimental Medical Letters. 2013; 54(1): 35-42. doi: 10.12659/MST.883868

123. Arnaout, M.A. Leukocyte adhesion molecule deficiency. Its structural basis, pathophysiology and implications for modulating the inflammatory response / M.A. Arnaout // Immunology Reviews. 2010; 114: 145-149.

124. Avila-Ortiz, G.Periodontal regeneration - furcation defects: A systematic review from the AAP regeneration workshop / G.Avila-Ortiz, J.G.D.Buitrago, M.S.Reddy // Journal of Periodontology. 2015; 86: S108-S130. doi: 10.1902/jop.2015.130677

125. Bainton, D.F. Origin of granules in polymorphonuclear leukocytes. Two types derived from opposite faces of the Golgi complex in developing granulocytes / D.F. Bainton, M.G. Farquhar // Journal of Cell Biology. 1966: 28: 277.

126. Balkwill, F.R. Tumour necrosis factor as in anticancer agent / F.R. Balkwill, M.S. Naylor, S. Malik // European Journal of Cancer. 2010; 5: 641-644.
127. Bates, E.J. Characterisation of the major neutrophil-stimulating activity present in culture medium conditioned by *Staphylococcus aureus* – stimulated mononuclear leukocytes / E.J. Bates, A. Ferrante, L.J. Beard // Immunology. 2011; 72: 448-450.
128. Baumann, H. The acute phase response / H. Baumann, J. Gauldie // Immunology Today. 2004; 2: 74-80.
129. Beranova-Giorgianni, S. Structures of biologically active muramyl peptides from peptidoglycan of *Streptococcus sanguis* / S. Beranova-Giorgianni, D.M. Desiderio, M.J. Pabst // Journal of Mass Spectrometry. 2008; 33: 1182-1191.
130. Beck-Broichsitter, B.E. Immunohistological expression of human beta-defensin-1 and human beta-defensin-2 in exacerbation of acute and secondary chronic osteomyelitis of the mandible / B.E.Beck-Broichsitter, H.Dau, T.Moestet al. // Journal of oral pathology & Medicine. 2015; 44(2): 88-93. doi: 10.1111/jop.12202
131. Brady, R.A. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection / R.A.Brady, J.G.Leid, J.H.Calhoun, J.W.Costerton, M.E.Shirtliff // FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2008; 52(1): 13-22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x
132. Dos Reis Jr., J.A. A new preclinical approach for treating chronic osteomyelitis induced by *Staphylococcus aureus*: *In vitro* and *in vivo* study on photodynamic antimicrobial therapy (PAmT) / J.A.Dos Reis Jr., F.B.De Carvalho, R.F.Trindade et al. // Lasers in Medical Science, 2014; 29 (2): 789-795. doi: 10.1007/s10103-013-1422-2.
133. Dym, H. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment / H.Dym, J.Zeidan // Dental Clinics of North America. 2017; 61(2): 271-282. doi: 10.1016/j.cden.2016.12.001
134. Celakil, T. Oral rehabilitation of an osteopetrosis patient with osteomyelitis / T.Celakil, M.Dogan, B.G.Rohlig et al. // Case Reports in Dentistry. 2016; Art. №6930567. doi: 10.1155/2016/6930567

135. Celik, H. Where are we in the treatment of chronic osteomyelitis? / H.Çelik, M.Schibler, D.Suvà et al. // *Revue Medicale Suisse*. 2013; 9(383): 885-889.
136. Chang, Y-C.Chronic osteomyelitis with proliferative periostitis in the lower jaw / Y-C.Chang, Y-S.Shieh, S-P.Lee et al.// *Journal of dental sciences*. 2012; 10 (4): 450-455 doi: 10.1016/j.jds.2012.09.020
137. Chen, L.Risk factors of recurrence and life-threatening complications for patients hospitalized with chronic suppurative osteomyelitis of the jaw / L.Chen, T.Li, W.Jing et al. // *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13(1): art. no. 313. doi: 10.1186/1471-2334-13-313
138. Cheung, A.L. Recombinant human tumour necrosis factor α promotes adherence of *Staphylococcus aureus* to cultured human endothelial cells / A.L. Cheung, J.M. Koomey, S. Lee et al. // *Infections and Immunology*. 2011; 59: 3827-3831.
139. Costello, N.L. Temporomandibular disorder and optimism: Relationships to ischemic pain sensitivity and interleukin-6 / N.L.Costello, E.E.Bragdon, K.C.Light et al. // *Pain*, 2002; 100 (1-2): 99-110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00263-4
140. Couturier, C. Membrane molecules which trigger the production of interleukin-1 and tumour necrosis factor- α by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes / C. Couturier, G. Jahns, M.D. Kazatchkine et al. // *European Journal of Immunology*. 2012; 22: 1461-1466.
141. Davis, J.S. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus* / J.S.Davis // *Intern Med J*. 2005; 35(suppl 2): S79-S96.
142. Dym, H. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment / H.Dym, J.Zeidan // *Dental clinics of North America*. 2017; 61(2): 271-282. doi:10.1016/j.cden.2016.12.001
143. Gross, T. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options / T. Gross, A.H. Kaim, P. Regazzoni et al. // *Journal of Trauma*. 2002; 6: 1210-1219.
144. Heggers, J.P. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A: its role in retardation of wound healing / J.P. Heggers, S. Yaydon, E. Ko et al. // *Journal of Burn Care Rehabilitation*. 2012; 13: 512-518.

145. Hudson, J.W. Osteomyelitis of the jaws: A 50-year perspective / J.W.Hudson // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1993; 51(12): 1294-1301.
146. Johansen, L.K. A porcine model of acute, haematogenous, localized osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*: A pathomorphological study / L.K.Johansen, D.Frees, B.Aalbæk, J.Koch, T.Iburg, O.L.Nielsen, P.S.Leifsson // APMIS. 2011; 119(2): 111-118. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02700.x
147. Kapoor, A. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis / A.Kapoor, S.Page, M Lavalley et al. // Arch Intern Med, 2007; 167(2): 125-132.
148. König, B. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* on interleukin-8 release from human phagocytes / B. König, M. Ceska, W. König // International Archives of Allergy and Immunology. 2005; 106: 357-365.
149. Lew, P.D.P. Osteomyelitis / P.D.P.Lew, P.F.A.Waldvogel // Lancet, 2004; 364 (9431): 369-379. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5.
150. Mäkinen, T.J. Comparison of 18F-FDG and 68Ga PET imaging in the assessment of experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* / T.J.Mäkinen, P.Lankinen, T.Pöyhönen et al. // Eur J Nucl Medicine and Molecul Imaging, 2005; 32 (11): 1259-1268. doi: 10.1007/s00259-005-1841-9.
151. Marsh, C.B. Cytokine-induced interleukin-1 receptor antagonist release in mononuclear phagocytes / C.B. Marsh, M.D. Wewers // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2014; 10: 521-525.
152. Mattsson, E. Serum-induced potentiation of tumour necrosis factor α production by human monocytes in response to staphylococcal peptidoglycan: involvement of different serum factors / E. Mattsson, J. Rollof, J. Verhoef et al. // Infections and Immunology. 2004; 62: 3837-3843.
153. McGuire, M.H. The pathogenesis of adult osteomyelitis / M.H.McGuire // Orthopaedic Review, 1989; 18 (5): 564-570.
154. Michail, M. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis / M.Michail, E.Jude, C.Liaskos et al. //

- International Journal of Lower Extremity Wounds, 2013; 12 (2): 94-99. doi: 10.1177/1534734613486152.
155. Obel, G. Juvenile mandibular chronic osteomyelitis: 3 cases and a literature review / G.Obel, A.Krogdahl, T.Thygesen, C.Godballe // J Oral Maxillofac Surg, 2013; 71(2): 305-309. doi: 10.1016/j.joms.2012.02.013.
156. Panush, R.S. Modulation of human mononuclear cell responses by neutrophil-derived factors: II. Partial characterisation of neutrophil-derived lymphocyte-enhancing factors (N-LEF) / R.S. Panush // Inflammation. 2013; 1: 35-47.
157. Patrick, S. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence / S. Patrick, M. Larkin // Chichester: John Wiley and Sons, 2005. - 275 p.
158. Peterson, P.K. The key role of peptidoglycan in the opsonization of *Staphylococcus aureus* / P.K. Peterson, B.J. Wilkinson, Y. Kim et al. // Journal of Clinical Investigations. 2008; 61: 597-609.
159. Pincus, D. Osteomyelitis of the craniofacial skeleton / D. Pincus, M. Armstrong, S. Thaller // Seminars in Plastic Surgery. 2009; 23(2): 73-79.
160. Rakita, R.M. Differential inactivation of *Escherichia coli* membrane dehydrogenases by a myeloperoxidase-mediated antimicrobial system / R.M. Rakita, B.R. Michel, H. Rosen // Biochemistry. 2010; 29: 1075-1080.
161. Rietschel, E.T. Lipopolysaccharide and peptidoglycan: CD₁₄-dependent bacterial inducers of inflammation / E.T. Rietschel, J. Schletter, B. Weidemann et al. // Microbial Drug Resistance. 2008; 4: 37-44.
162. Rissing, J.P. Model of experimental chronic osteomyelitis in rats / J.P. Rissing, T.B. Buxton, R.S. Weinstein // Infection and Immunity, 1985; 47 (3): 581-586.
163. Rosenberg, A.E. Osteomyelitis and osteonecrosis / A.E. Rosenberg, J.S. Khurana // Diagnostic Histopathology. 2016; 22(10): 355-368. doi: 10.1016/j.mpdhp.2016.09.005
164. Ross, J.J. Angiogenic gene therapy as a potential therapeutic agent in chronic osteomyelitis / J.J. Ross // Medical Hypotheses, 2006; 67 (1): 161-163. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.022.

165. Schrijver, I.A. Bacterial peptidoglycan polysaccharides in sterile human spleen induce proinflammatory cytokine production by human blood cells / I.A.Schrijver, M.J.Melief, F.Eulderink et al. // *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 179:1459-1468.
166. Shnaiderman-Shapiro, A.Histopathological spectrum of bone lesions associated with dental implant failure: osteomyelitis and beyond / A.Shnaiderman-Shapiro, D.Dayan, A.Buchner et al. // *Head and neck pathology*. 2015; 9(1): 140-146. doi: 10.1007/s12105-014-0538-4
167. Sohnle, P.G. Antimicrobial activity of an abundant calcium-binding protein in the cytoplasm of human neutrophils / P.G.Sohnle, C.Collins-Lech, J.H.Wiessner // *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 163: 187-196.
168. Street, J. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover / J.Street, M.Bao, L.DeGuzman et al. // *Proc. NAS of the USA*, 2002; 99 (15): 9656-9661. doi: 10.1073/pnas.152324099.
169. Suei, Y. Diagnosis and classification of mandibular osteomyelitis / Y.Suei, A.Taguchi, K.Tanimoto // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2005; 100(2): 207-214. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.11.006
170. Tchorzewski, H. Modulation of immune response in vitro and in vivo by human granulocyte factors / H. Tchorzewski, Z. Sulowska, K. Zeman // *Immunology Letters*. 2004; 4: 187-195.
171. Terregino, C.A. Impaired neutrophils adherence as early marker of systemic inflammatory response syndrome and severe sepsis / C.A.Terregino, C.L.Lubkin, S.R.Thom // *American Emergency Medicine*. 2007; 3: 400-403.
172. Territo, M.C. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils / M.C.Territo, T.Ganz, M.E.Selsted et al. // *Journal of Clinical Investigations*. 2009; 84: 2017-2019.
173. Thompson, R.A. Immunodeficiency due to defects of polymorphonuclear leukocyte function / R.A. Thompson // *Immunology Investigations*. 2008; 2: 85-92.
174. Tsukayama, D.T. Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis / D.T. Tsukayama // *Clinical Orthopaedics*. 2009; 360: 22-29.

175. Uskoković, V. Phase composition control of calcium phosphate nanoparticles for tunable drug delivery kinetics and treatment of osteomyelitis. II. Antibacterial and osteoblastic response / V.Uskoković, T.A. Desai // Journal of Biomedical Materials Research - Part A, 2013; 101 A (5): 1427-1436. doi: 10.1002/jbm.a.34437.
176. Vasilescu, C. Endotoxin-induced release of interleukin-6 and interleukin-1 β in human blood is independent of tumour necrosis factor- α / C.Vasilescu, D.Berger, K. Buttenschon et al. // European Surgical Research. 2006; 28: 55-62.
177. Walter, G. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis / G.Walter, M.Kemmerer, C.Kappler et al. // Dtsch Arztebl Int, 2012; 109(14): 257-264. doi: 10.3238/arztebl.2012.0257.
178. Wang, J.E. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumour necrosis factor α , interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T-cells and monocytes in a human whole blood model / J.E.Wang, P.F.Jorgensen, M. Almlof et al. // Infection and Immunology. 2010; 68: 3965-3970.
179. Wang, Z.M. Chemokines are the main proinflammatory mediators in human monocytes activated by *Staphylococcus aureus*, peptidoglycan, and endotoxin / Z.M. Wang, C.Liu, R.Dziarski // Journal of Biological Chemistry. 2010; 275:20260-20267.
180. Wannfors, K. Blood flow in jaw bones affected by chronic osteomyelitis / K.Wannfors, B.Gazelius // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1991; 29(3): 147-153. doi: 10.1016/0266-4356(91)90026-2
181. Wild, C.G. Characterization of two azurophil granule protease with active-site homology to neutrophil elastase / C.G.Wild, J.L.Snabbe, J.E.Griffith et al. // Journal of Cell Chemistry. 2010; 265: 2038-2043.
182. Wynn, T.A., Macrophage biology in development, homeostasis and disease / Wynn, T.A., Chawla, A., Pollard, J.W. // Nature, 2013; 496 (7446): 445-455. doi: 10.1038/nature12034
183. Yanagawa, Y. Enhanced transglutaminase 2 expression in response to stress-related catecholamines in macrophages / Y.Yanagawa, S.Hiraide, M.Matsumoto, K.-I.Shimamura, H.Togashi // Immunobiology, 2014; 219 (9): 680-686. doi: 10.1016/j.imbio.2014.04.002

184. Zimmerli, W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis / W.Zimmerli // New England J Medicine, 2010; 362(11): 1022-1029.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«Утверждаю»
Генеральный директор
научно-производственного объединения,
стоматологическая клиника «ФИТОДЕНТ»
доктор медицинских наук,
А.В. Калининко
2017 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Гатило Ю.Ю., 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
 - Гатило, Ю.Ю. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю.Гатило, Т.Л.Кобылкина, И.В.Кошель, Ф.М.Лайпанова, М.Ю.Вафиади // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 96
 - Сирак, С.В. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 4 -, С. 106-110.
 - Гатило, Ю.Ю. Оптимизация репаративных процессов при травме челюстных костей / Ю.Ю.Гатило // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 245-249.
 - Щетинин, Е.В. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В.Щетинин, С.В.Сирак, Н.И.Быкова, А.А.Адамчик, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило, И.В.Кошель // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11, №4. - С. 556-560.
4. Где и когда внедрено: Научно-производственное объединение «Стоматологическая клиника ООО НПО «ФИТОДЕНТ», г. Ставрополь, ул. Ленина 387
Общее количество наблюдений 38
5. Результаты применения за период с января 2010 г. до февраля 2016 г.
Положительные – 38, неопределенные – 0, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Выполненная научная работа позволяет повысить эффективность лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение:  /С.Т. Денисова/  В.А. Демерчян/

Дата: 24 мая 2017 г.



«Утверждаю»
Главный врач
МБУЗ «Буденовская ЦРБ»
А.С. Есюнина
2017 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Гатило Ю.Ю., 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
 - Гатило, Ю.Ю. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю.Гатило, Т.Л.Кобылкина, И.В.Кошель, Ф.М.Лайпанова, М.Ю.Вафиади // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 96
 - Сирак, С.В. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 4. - С. 106-110.
 - Гатило, Ю.Ю. Оптимизация репаративных процессов при травме челюстных костей / Ю.Ю.Гатило // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 245-249.
 - Щетинин, Е.В. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В.Щетинин, С.В.Сирак, Н.И.Быкова, А.А.Адамчик, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило, И.В.Кошель // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11, №4. - С. 556-560.
4. Где и когда внедрено: Стоматологическая поликлиника МБУЗ «Буденовская ЦРБ», г. Буденновск, ул. Ленина 87.
Общее количество наблюдений 56
5. Результаты применения за период с января 2010 г. до апреля 2017 г.
Положительные – 53, неопределенные – 2, отрицательные – 1.
6. Эффективность внедрения: на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Выполненная научная работа позволяет повысить эффективность лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение: Бондарь /А.А.Бондарь/ Сергеев /А.А. Сергеев/

Дата: 18 апреля 2017 г.

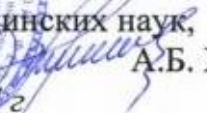
«Утверждаю»
Главный врач
МБУЗ «Стоматологическая поликлиника»
г. Михайловска
М.М. Елисеев
2017 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)».
 2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Гатило Ю.Ю., 2010-2017 гг.
 3. Источники информации:
 - Гатило, Ю.Ю. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю.Гатило, Т.Л.Кобылкина, И.В.Кошель, Ф.М.Лайпанова, М.Ю.Вафияди // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 96
 - Сирак, С.В. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 4 -. С. 106-110.
 - Гатило, Ю.Ю. Оптимизация репаративных процессов при травме челюстных костей / Ю.Ю.Гатило // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 245-249.
 - Щетинин, Е.В. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В.Щетинин, С.В.Сирак, Н.И.Быкова, А.А.Адамчик, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило, И.В.Кошель // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11, №4. - С. 556-560.
 4. Где и когда внедрено: МБУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Михайловска», г. Михайловск Ставропольского края, ул. Ленина 115
Общее количество наблюдений 77
 5. Результаты применения за период с января 2010 г. до июня 2017 г.
Положительные – 73, неопределенные – 3, отрицательные – 1.
 6. Эффективность внедрения: на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Выполненная научная работа позволяет повысить эффективность лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.
 7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.
- Ответственные за внедрение:

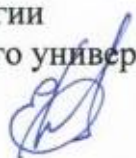
Зав. хирургическим отделением: Вас- /А.В. Васильева/ Хореев /Н.Н. Хореев/

7 июня 2017 года

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной деятельности
Ставропольского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор  А.Б. Ходжаян
«15» мая 2017 г. 

АКТ
о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования очного аспиранта кафедры патологической физиологии Гатило Юрия Юрьевича при выполнении диссертационной работы на тему: «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)» внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор  Е.В. Щетинин

Доцент кафедры патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук  М.Ю. Вафиади

Ассистент кафедры патологической физиологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук Г.Г. Петросян

Начальник управления
правового обеспечения и кадровой политики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России  О.Н. Распопова
«15» мая 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности
Ставропольского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор

А.Б. Ходжаян

«25» мая 2017 г.

АКТ

о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования очного аспиранта кафедры патологической физиологии Гатило Юрия Юрьевича при выполнении диссертационной работы на тему: «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)» внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Сирак

Доцент кафедры стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

В.Н. Ленёв

Доцент кафедры стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

Н.Э. Будзинский

Начальник управления
правового обеспечения и кадровой политики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России
«25» мая 2017 г.

О.Н. Распопова



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности
Ставропольского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор

А.Б. Ходжаян

«20» апреля 2017 г.

АКТ

о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования очного аспиранта кафедры патологической физиологии Гатило Юрия Юрьевича при выполнении диссертационной работы на тему: «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)» внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии детского возраста

Ставропольского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, доцент

В.М. Водолацкий

Доцент кафедры хирургической стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии детского возраста

Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

Ю.Д. Христофорандо

Начальник управления

правового обеспечения и кадровой политики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России

О.Н. Распопова

«20» апреля 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности
Ставропольского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор А.Б. Ходжаян
«01» июня 2017 г.



АКТ

о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования очного аспиранта кафедры патологической физиологии Гатило Юрия Юрьевича при выполнении диссертационной работы на тему: «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)» внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний
Ставропольского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор

С.Н. Гаража

Доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

А.В. Зеленская

Доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

В.И. Ивенский

Начальник управления
правового обеспечения и кадровой политики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России
«01» июня 2017 г.

О.Н. Распопова



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной деятельности
Ставропольского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук,
профессор

А.Б. Ходжаян

«02» июня 2017 г.

АКТ

о внедрении в учебный процесс

Выводы и полученные результаты диссертационного исследования очного аспиранта кафедры патологической физиологии Гатило Юрия Юрьевича при выполнении диссертационной работы на тему: «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)» внедрены в курс лекций и семинарских занятий кафедры хирургической стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Заведующий кафедрой хирургической стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, доцент

К.С. Гандылян

Доцент кафедры хирургической стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

А.А. Слетов

Доцент кафедры хирургической стоматологии
Ставропольского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук

Е.М. Письменова

Начальник управления
правового обеспечения и кадровой политики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России
«02» июня 2017 г.

О.Н. Распопова



«Утверждаю»

Генеральный директор
научно-производственного
объединения «Полет»,
доктор медицинских наук,
М.Ф.Перикова
2017 г

АКТ ВНЕДРЕНИЯ в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Гатило Ю.Ю., 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
 - Гатило, Ю.Ю. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю.Гатило, Т.Л.Кобылкина, И.В.Кошель, Ф.М.Лайпанова, М.Ю.Вафиади // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 96
 - Сирак, С.В. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 4 -. С. 106-110.
 - Гатило, Ю.Ю. Оптимизация репаративных процессов при травме челюстных костей / Ю.Ю.Гатило // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 245-249.
 - Щетинин, Е.В. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В.Щетинин, С.В.Сирак, Н.И.Быкова, А.А.Адамчик, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило, И.В.Кошель // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11, №4. - С. 556-560.
4. Где и когда внедрено: Научно-производственное объединение «Стоматологическая клиника ООО НПО «Полет», г. Ставрополь, ул. Ленина 387
Общее количество наблюдений 45
5. Результаты применения за период с января 2010 г. до февраля 2016 г.
Положительные – 44, неопределенные – 1, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Выполненная научная работа позволяет повысить эффективность лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику стоматологического отделения.

Ответственные за внедрение: Урс /А.Н. Урсова/ Рой /С.В. Рой/

Дата: 5 мая 2017 г.

Подпись	<u>А.Н. Урсова</u>
С.В. Рой	удостоверяю
Начальник отдела кадров	<u>Рой</u>



«Утверждаю»

Главный врач

«Ипатовская центральная
районная больница»

г. Ипатово Ставропольского края

А.П. Лукашевич

«10 марта 2017 г.»

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

1. Наименование предложения для внедрения «Патогенетическое лечение хронического остеомиелита челюстных костей (экспериментальное исследование)».
2. Кем и когда предложено: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Гатило Ю.Ю., 2010-2017 гг.
3. Источники информации:
 - Гатило, Ю.Ю. Эффективность антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях периапикальных тканей челюстно-лицевой области / Ю.Ю.Гатило, Т.Л.Кобылкина, И.В.Кошель, Ф.М.Лайпанова, М.Ю.Вафиади // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 96
 - Сирак, С.В. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 4 -. С. 106-110.
 - Гатило, Ю.Ю. Оптимизация репаративных процессов при травме челюстных костей / Ю.Ю.Гатило // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 245-249.
 - Щетинин, Е.В. Механизмы репаративного остеогенеза при воздействии импульсного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Е.В.Щетинин, С.В.Сирак, Н.И.Быкова, А.А.Адамчик, Г.Г.Петросян, Ю.Ю.Гатило, И.В.Кошель // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11, №4. - С. 556-560.
4. Где и когда внедрено: Стоматологическое отделение МБУЗ «Ипатовская центральная районная больница», г. Ипатово, ул. Гагарина, 8. Общее количество наблюдений 68.
5. Результаты применения за период с января 2010 г. до декабря 2016 г. Положительные – 66, неопределенные – 2, отрицательные – 0.
6. Эффективность внедрения: на моделях патологии челюстных костей уточнены механизмы репаративной активности излучения полупроводникового лазера инфракрасного спектрального диапазона высокого уровня мощности. Воздействие данного физического фактора улучшало условия течения репаративного остеогенеза и сокращало сроки заживления переломов нижней челюсти, осложненных хроническим остеомиелитом у экспериментальных животных. Выполненная научная работа позволяет повысить эффективность лечения хронического остеомиелита челюстных костей путем обоснования патогенетических механизмов его формирования в условиях направленной коррекции иммунных и метаболических показателей на основании изучения этиологического спектра возбудителей заболевания, их иммуносупрессивных свойств и действия на иммунный статус больных.
7. Замечания, предложения: Методика заслуживает положительной оценки и может быть внедрена в практику хирургического отделения.

Ответственные за внедрение: Лазин /А.С. Лазин/

Иванова /И.В. Иванова/

10 марта 2017 г.

